

TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA PARAAÓRTICA LAPAROSCÓPICA EN LA ESTADIFICACIÓN PRETERAPÉUTICA DEL CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

Autor

Daniel Vázquez Vicente

Directores

Dr. Luis Chiva de Agustín

Dr. Javier Plaza Arranz



Madrid, 2016

Agradecimientos:

- A mi mujer Rocío, a mis hijos Gonzalo, Álvaro, Loreto y Rocío
- A mis padres Gonzalo y Loreto
- A mi hermano, hermanas, cuñados y sobrinos
- A mi tía Marisol
- A mis compañeros y amigos: Bárbara y José
- A los directores de esta tesis: Luis y Javier

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	7
1.1	EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX	7
1.2	DIAGNÓSTICO	9
1.2.1	Clínica	9
1.2.2	Tipos histológicos	9
1.2.3	Factores de Riesgo	10
1.2.4	Estudio de extensión	11
1.2.5	Estadificación	11
1.2.6	Pronóstico	15
1.3	TRATAMIENTO	16
1.3.1	Historia del tratamiento	16
1.3.2	Tratamiento de la enfermedad inicial	18
1.3.3	Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada	23
1.3.4	Tratamiento de la enfermedad metastásica	24
1.4	ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR PARAAÓRTICA	25
1.4.1	Estadificación ganglionar paraaórtica radiológica	26
1.4.2	Estadificación ganglionar paraaórtica quirúrgica	27
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
2.1	HIPÓTESIS	35
2.2	OBJETIVOS	35
3	MATERIAL Y MÉTODOS	37
3.1	TÉCNICA QUIRÚRGICA	37
3.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
3.3	CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES	52
4	RESULTADOS	59
5	DISCUSIÓN	99
6	CONCLUSIONES	113
7	BIBLIOGRAFÍA	115
8	ANEXO	123

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es considerado a nivel mundial como la segunda neoplasia más frecuente entre las mujeres. Se estima que hasta el 35% de los tumores se diagnostican localmente avanzados, con una supervivencia a 5 años del 60%.¹

La incidencia de cáncer de cérvix en la población mundial en el año 2012 fue de 527600 con 265700 muertes.²

La incidencia del cáncer de cérvix en España en el año 2012 fue de 2511 casos representando en total un 2,9 % del total de tumores entre las mujeres, provocando una cifra de mortalidad de 848. La prevalencia a los 5 años era de 8.867, representando un 3,5%.

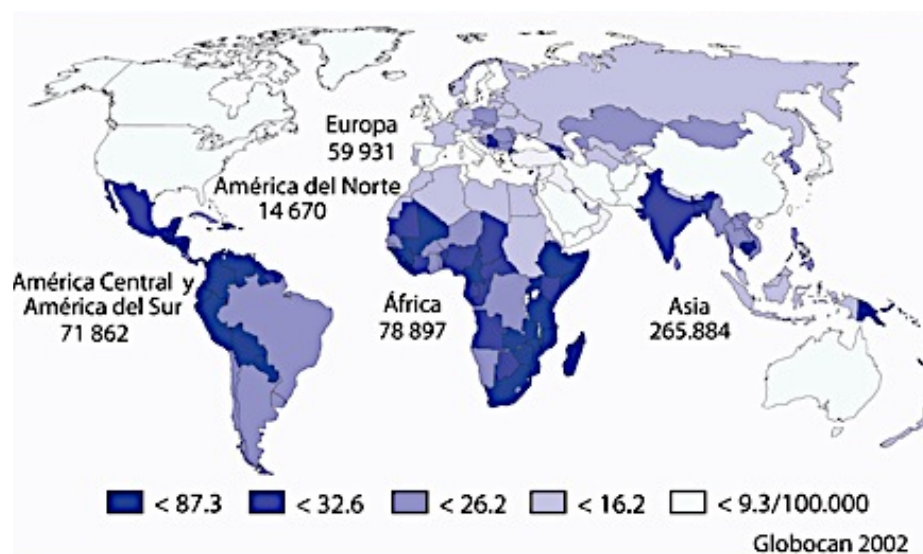
El virus del papiloma humano (HPV) se puede detectar hasta en el 99.7% de los tumores cervicales.³

Como es lógico suponer la incidencia depende tanto de los programas de *screening* de lesiones preinvasivas como de vacunación del HPV, que es más frecuente en países desarrollados. Con estas medidas se ha podido comprobar el descenso en la incidencia y en la mortalidad de hasta el 75% en los últimos 50 años.^{4 5}

Se ha estimado que, si se consiguiera la vacunación en el 70% de la población mundial, podríamos esperar un descenso en la incidencia de 345.000 y evitaría 178.000 muertes.⁶

Hay una gran variabilidad en cuando a la incidencia de cáncer cervical según el área geográfica, principalmente por las diferencias en cuanto al cribado como a la vacunación con el HPV (Figura 1). De hecho se prevé que hasta el 86% de los cánceres invasivos se diagnosticaran en países en vías de desarrollo.⁷

Figura 1 Cantidad estimada de casos e incidencia de cáncer de cuello uterino



1.2 Diagnóstico

1.2.1 Clínica

La enfermedad en estadios iniciales con frecuencia es asintomática. De ahí la importancia del cribado o detección sistemática para diagnosticarla en esta fase, y así conseguir que el pronóstico sea claramente mejor.

Los síntomas más comunes que nos deben hacer sospechar un cáncer de cérvix son metrorragia, coitorragia y leucorrea.

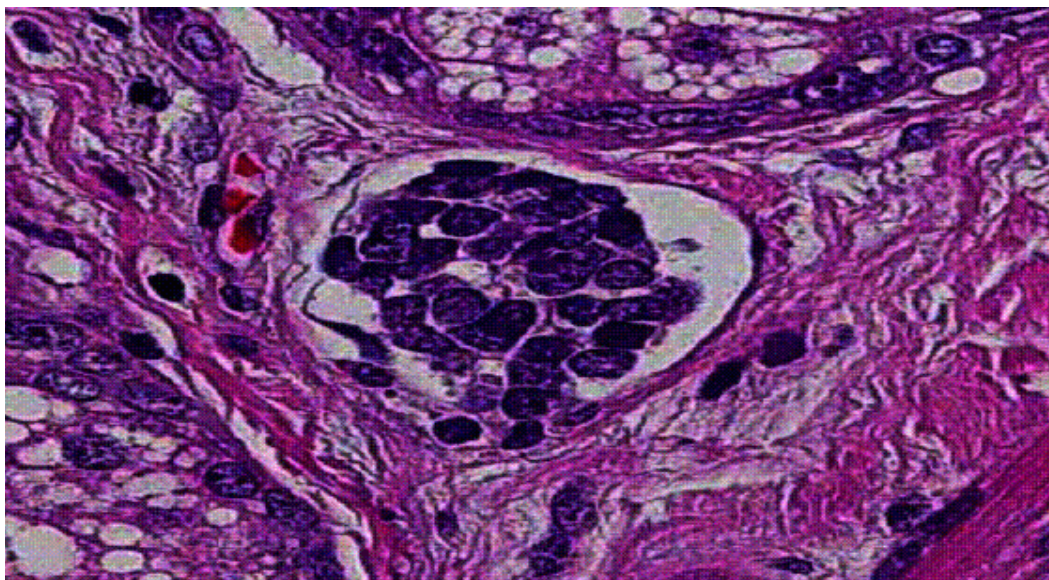
Si la paciente presenta dolor pélvico, disuria, tenesmo rectal y linfedema de extremidades inferiores hay que sospechar estadios avanzados.⁸

1.2.2 Tipos histológicos

La organización mundial de la salud reconoce tres tipos de tipos anatomopatológicos: epidermoides, glandulares (adenocarcinomas) y otros tumores como los tumores neuroendocrinos y carcinomas indiferenciados.

Los carcinomas escamosos representan un 80% de los cánceres de cérvix (figura 2). El tumor está constituido por nidos de células escamosas con marcada atipia nuclear que invade el estroma adyacente.

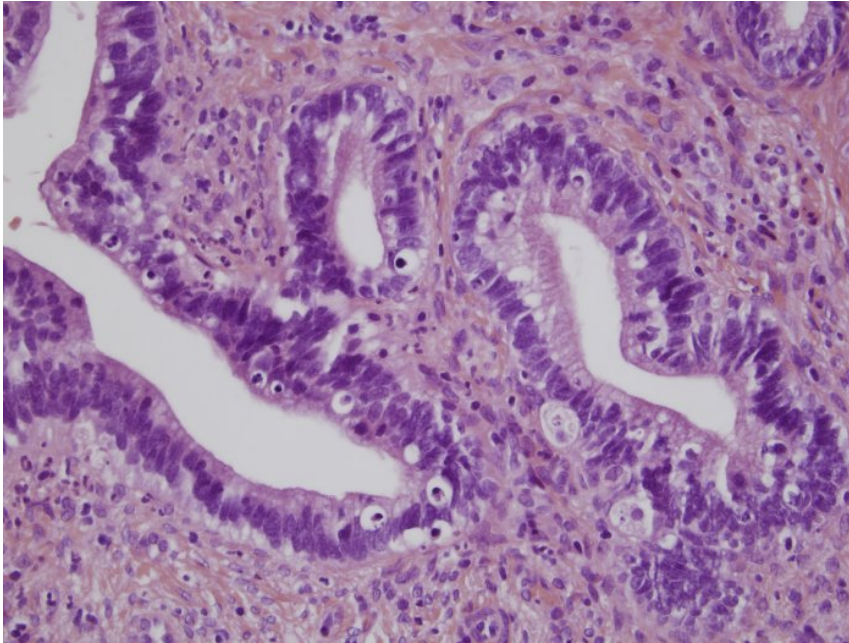
Figura 2. Carcinoma epidermoide de cérvix



El adenocarcinoma representa un 15% (figura 3). En los últimos 20 años la incidencia de adenocarcinoma ha aumentado. Está constituido por células mucosecretoras que forman glándulas que invaden el estroma.⁹

Otras histologías poco frecuentes que representan el 5% son el adenocarcinoma de célula pequeña, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma de célula pequeña y el carcinoma indiferenciado.¹⁰

Figura 3. Adenocarcinoma de cérvix



1.2.3 Factores de Riesgo

Como ya se ha referido el HPV está relacionado con el 99,7% de los cánceres de cérvix. Los factores de riesgo son el inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, presentar pareja de alto riesgo, tener una historia de enfermedad de transmisión sexual, historia de neoplasia de vulva o vaginal.¹¹

Las mujeres que fuman presentan dos veces más riesgo de presentar cáncer de cérvix que las no fumadoras. Se han encontrado sustancias derivadas del tabaco en el mucus cervical en mujeres fumadoras, se cree que estas sustancias dañan el DNA del cérvix y pueden contribuir al desarrollo de este tipo de cáncer.

El cáncer de cérvix presenta una incidencia mayor en mujeres jóvenes.

Las mujeres con VIH presentan mayor riesgo de tener un cáncer de cérvix. Esto es debido que el VIH destruye el sistema inmune y hacen que la mujer sea más vulnerable a la infección del HPV.

En algunos estudios se ha observado un riesgo incrementado de cáncer de cérvix en mujeres con infección antigua o actual de Chlamydia Tracomatis.

También se ha encontrado que las pacientes con un embarazo a término tienen un riesgo mayor (15%), frente a las pacientes nulíparas, de presentar este tumor. El riesgo se incrementa con cada número de embarazos a término.

Siguiendo con la paridad, se ha objetivado que las pacientes con un embarazo a término por debajo de los 17 años presentan un riesgo (77%) mayor de presentar un cáncer de cérvix que las pacientes que lo tienen con 25 años o más.

Otros factores de riesgo son una dieta baja en frutas, vegetales, sobrepeso, tomar anticonceptivos orales durante una larga temporada, uso de DIU, dietilestilbestrol (DES), historia familiar de cáncer de cérvix y con el tetracloroetileno.¹²

1.2.4 Estudio de extensión

La resonancia magnética pélvica es la mejor prueba radiológica para la valoración del tumor primario cervical, el tamaño tumoral y la posible afectación vaginal o afectación parametrial¹³. La resonancia es considerada el patrón oro para evaluar la extensión locoregional del cáncer de cérvix.¹⁴

Esta prueba ha demostrado ser la más eficiente en la estadificación local por lo que se añadió en las guías NCCN del 2010 en pacientes con tumores estadios IB2 o más avanzados.¹⁵

Como se discutirá más adelante, conocer la afectación ganglionar es crucial para una correcta evaluación preterapéutica de esta enfermedad. Sabemos que la afectación ganglionar paraaórtica es el factor pronóstico que más impacto tiene en la supervivencia, además de suponer un cambio en el tratamiento en el caso de que se confirme afectación a ese nivel.

En la actualidad, la prueba que mayor sensibilidad y especificidad tiene en la detección de la enfermedad ganglionar es el PET-TAC.

En la enfermedad localmente avanzada esta prueba presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 95%.¹⁴

1.2.5 Estadificación

El cáncer de cérvix es, junto con la enfermedad trofoblástica, el único tumor ginecológico que se estadifica de forma clínica y no de forma quirúrgica. La razón de esto es que, en países en vías de desarrollo, donde hay una incidencia mayor, las pacientes tienen menor accesibilidad a las pruebas de imagen (Resonancia,

Tomografía Axial Computerizada, PET-TAC). Además hay que tener en cuenta que es en estos países donde es más frecuente este tipo de tumor en particular.

La información que se puede obtener de la exploración en manos expertas es fundamental; hay que obtener datos como el tamaño de la tumoración, infiltración de vagina, afectación parametrial. El tacto rectovaginal nos permite mayor información porque permite además explorar el tabique. Asimismo es preciso explorar las áreas ganglionares. Con la exploración física podemos distinguir los tumores que son quirúrgicos de los que no lo son.

La clasificación más utilizada actualmente es la de la *International Federation of Gynecologist and Obstetricians* (FIGO) en colaboración con la *World Health Organization* (WHO) y la *International Union Against Cancer* (IUCC).

La primera clasificación FIGO fue realizada en el año 1929 y desde entonces se ha revisado en siete ocasiones, las modificaciones más importantes se han realizado dentro del estadio I. El mayor punto de controversia actual cuestiona si la estadificación tiene que seguir siendo clínica o quirúrgica.

La última revisión de la clasificación FIGO es del año 2009.¹⁶ El cáncer de cérvix se dividió en estadios iniciales (Ia1-Ib1) y estadios avanzados (Ib2-IVb).

Por otro lado, la clasificación AJCC "American Joint Committee on Cancer" se basa en el sistema TNM añadiendo los hallazgos quirúrgicos y patológicos. (Tabla 1)

Clasificación cáncer de cérvix

Tabla 1. Clasificación del cáncer de cérvix AJCC y FIGO

Tumor primario

<u>AJCC</u>	<u>FIGO</u>	
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		Sin evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ
T1	I	Carcinoma de cérvix limitado al útero
T1a	Ia	Carcinoma invasivo preclínico diagnosticado solo por microscopio
T1a1	IA1	Invasión estromal microscópica mínima (menor o igual a 3mms), y menor o igual a 7mms en extensión horizontal
1a2	IA2	Invasión estromal mayor de 3mms pero menor de 5mms y extensión menor de 7mms
T1b	IB	Lesiones clínicas limitadas al cérvix y lesiones preclínicas más grandes del IA
	Ib1	Lesiones clínicas menores o iguales a 4 cms
	Ib2	Lesiones clínicas mayores de 4 cms
T2	II	El cáncer de cérvix invade más allá del útero pero no la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina
T2a	IIA	Tumor sin invasión parametrial
	IIA1	Tumores menores de 4 cms en su dimensión mayor
	IIA2	Tumores mayores de 4cms en su dimensión mayor
T2b	IIB	Tumor sin invasión parametrial
T3	III	El cáncer de cérvix se extiende a la pared pélvica y/o infiltra el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o provoca un riñón no funcionando
T3a	IIIA	El tumor infiltra el tercio inferior de vagina sin extensión a la pared pélvica

T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes
T4a	IVa	El tumor infiltra la mucosa de la vejiga o del recto y/o infiltra más allá de la pelvis verdadera

Ganglios Linfáticos (N)

Nx		Se desconoce si presenta afectación de los ganglios linfáticos
N0		No presenta afectación de los ganglios linfáticos
N1		Presenta afectación de los ganglios linfáticos

Metástasis a distancia (M)

Mx		Se desconoce si presenta metástasis a distancia
M0		No presenta metástasis a distancia
M1	IVB	Presenta metástasis a distancia

1.2.6 Pronóstico

Los factores pronósticos más destacados en cáncer de cérvix son el estadio FIGO, afectación ganglionar, tamaño tumoral, profundidad de invasión estromal, invasión del espacio linfovascular, tipo histológico y grado.

La supervivencia global por estadio según la FIGO se puede ver en la tabla 2.¹⁷

Tabla 2. Supervivencia global según estadio FIGO

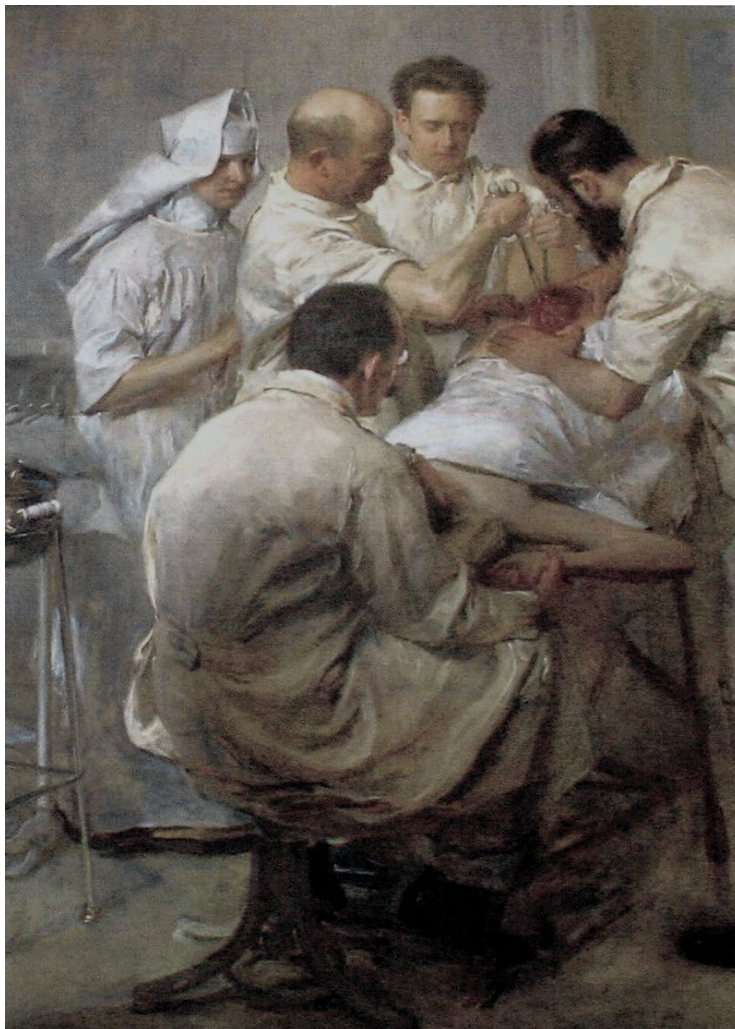
Estadio FIGO	Número de pacientes	Supervivenci a global a un año	Supervivenci a global a dos años	Superviven cia global a cinco años
IA1	829	99,8	99,5	97,5
IA2	275	98,5	96,9	94,8
IB1	3.020	98,2	95	89,1
IB2	1.090	95,8	88,3	75,7
IIA	1.007	96,1	88,3	73,4
IIB	2.510	91,7	79,8	65,8
IIIA	211	76,7	59,8	39,7
IIIB	2.018	77,9	59,5	41,5
IVA	326	51,9	35,1	22
IVB	343	42,2	22,7	9,3

1.3 Tratamiento

1.3.1 Historia del tratamiento

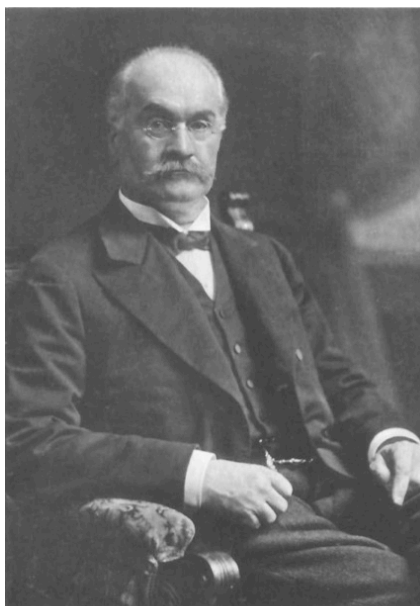
Primero de todo es necesario mencionar a Ernst Wertheim quien en 1898 realizó la primera histerectomía abdominal radical, operación que incluía la extirpación en bloque del útero, parametrios, tejidos alrededor de la vagina superior así como de los ganglios pélvicos. En 1911 publicó una serie de 500 casos con una supervivencia a 5 años del 42% y una mortalidad del 18.6%. Fue inmortalizado por el famoso pintor John Quincy Adams (Figura 4).

Figura 4. John Quincy Adams: *Wertheim bei einer Operation*



Posteriormente Friedrich Schauta (Figura 5), el mentor de Wertheim, realizó en 1901 la primera histerectomía vaginal radical. Publicó 564 casos con una tasa de mortalidad del 10.8% y una supervivencia a cinco años del 39.7%.

Figura 5. Friedrich Schauta



Durante casi tres décadas el procedimiento radical de Whertheim y Schauta fue relegado por el auge de la radiación. En 1944 J. Vincent Meigs relanzó en Estados Unidos el procedimiento radical original, modificando la histerectomía radical de Whertheim añadiendo una linfadenectomía pélvica bilateral más radical (Figura 6).

Figura 6. J. Vincent Meigs



El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada clásicamente consistía en Radioterapia.

En el año 1999, el Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute) emitió una alerta recomendando el uso concomitante de quimioradioterapia en lugar de radioterapia después de la publicación de cinco ensayos clínicos. Se demostró una mejora de la supervivencia del 6% en la supervivencia a cinco años.¹

En un metaanálisis del año 2010¹⁸ se demostró un claro beneficio del tratamiento con QT-RT frente a la administración de la radioterapia exclusiva. En concreto se objetivó:

- Una reducción del riesgo de muerte, con una mejoría del 10% en supervivencia
- Una reducción del riesgo de recurrencia global
- Una reducción del riesgo de recurrencia local
- Al mismo tiempo se objetivó un incremento de la toxicidad gastrointestinal.

1.3.2 Tratamiento de la enfermedad inicial

Como enfermedad inicial nos referimos a las pacientes con cáncer de cérvix estadio IA1, IA2, IB1 y IIA1.

El tratamiento de los tumores en estadio IA1 sin afectación del espacio linfvascular puede consistir en conización o histerectomía simple dependiendo de la edad de la paciente y de su deseo genésico.

Los tumores IA1 (con afectación del espacio linfvascular), IA2, IB1 y IIA1 el tratamiento quirúrgico consiste en Histerectomía radical tipo C + Linfadenectomía Pélvica. La histerectomía radical se diferencia de la intrafascial en la extirpación de los parametrios y del manguito vaginal (Figuras 7 y 8).

Figura 7. Espécimen de histerectomía radical tipo C

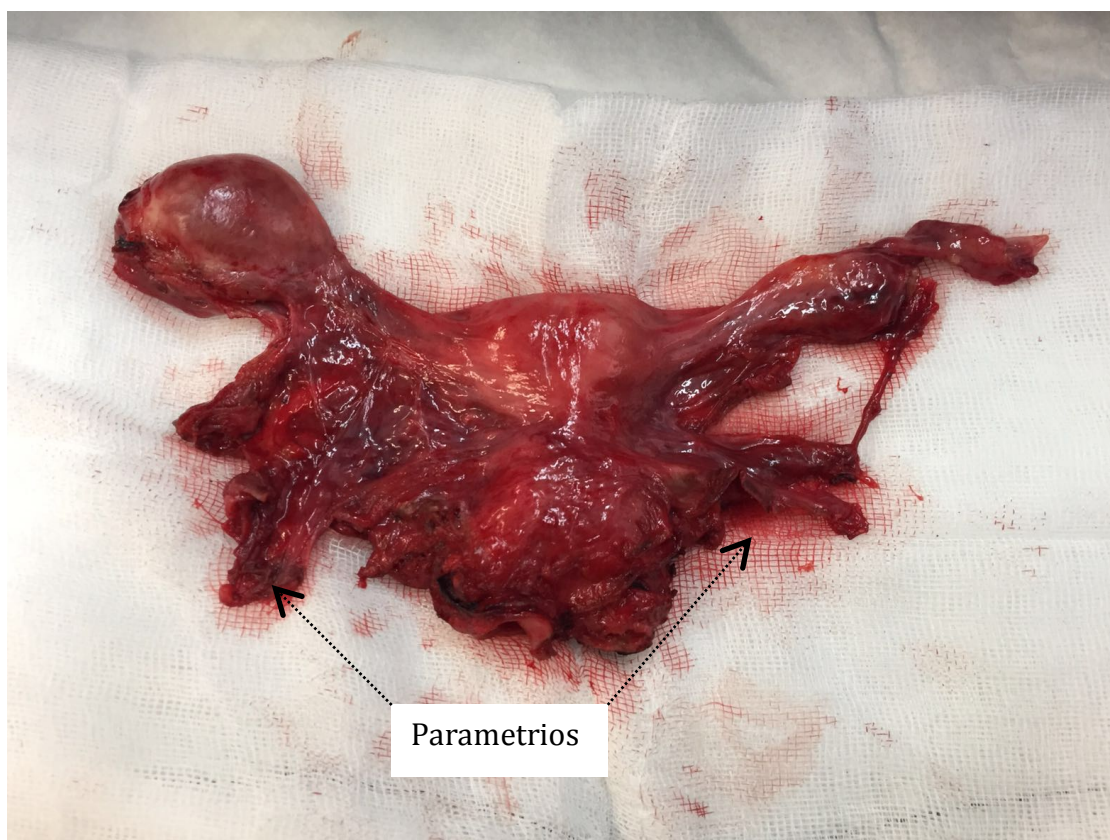
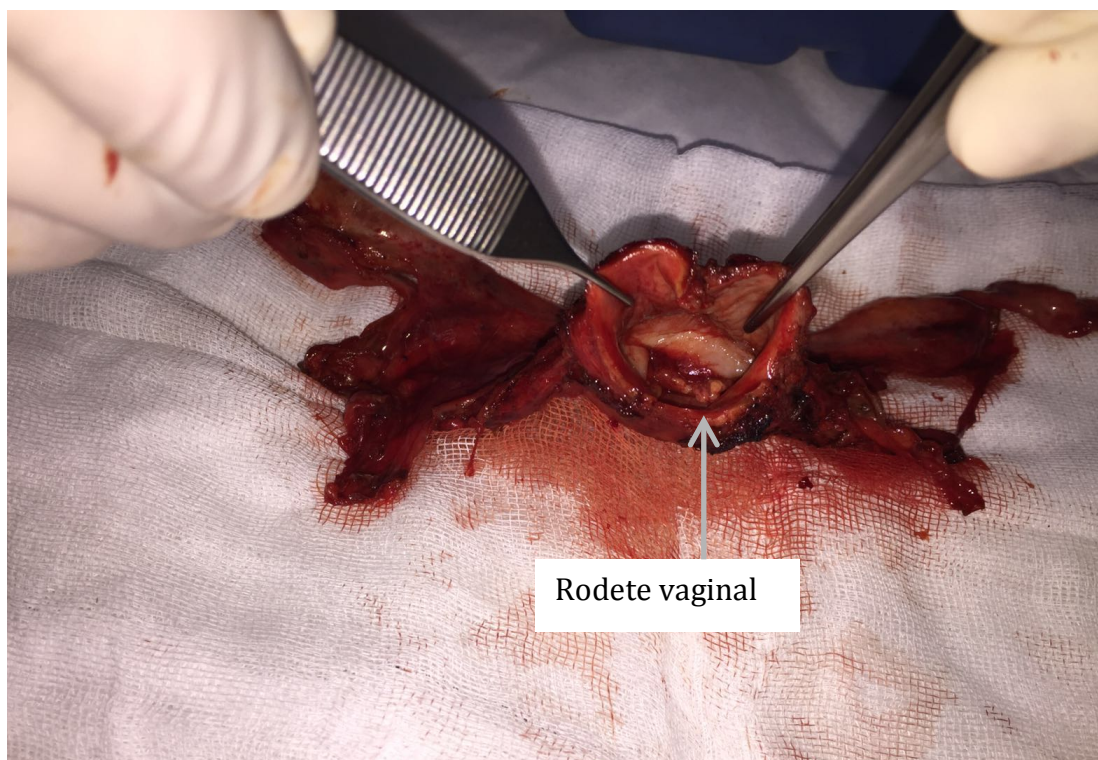


Figura 8. Espécimen de histerectomía radical tipo C. Visión de rodete vaginal



Es recomendable realizar primero la linfadenectomía pélvica con biopsia intraoperatoria:

- Si el resultado sale negativo para malignidad, continuaremos con la realización de la histerectomía radical
- Si el resultado sale positivo para malignidad, realizaremos linfadenectomía paraaórtica y no realizaremos histerectomía radical

Dicho de otro modo, si no realizamos una biopsia intraoperatoria de los ganglios, y éstos son positivos habremos realizado una cirugía innecesaria (Whärtein-Meigs) con la necesidad de administrar radioterapia postoperatoria sumando posible morbilidad derivada de la asociación de los dos tratamientos. Además tendremos que realizar en algunos casos una segunda cirugía (linfadenectomía paraaórtica transperitoneal).

Los resultados ofrecidos por las diferentes vías de abordaje (vaginal, abdominal, laparoscópica) se consideran equiparables si son practicadas por personal con suficiente experiencia. Las vías de abordaje de mínima invasión (CMI) demuestran la misma eficacia que la cirugía laparotómica convencional, pero con menor morbilidad perioperatoria y mayor control de la preservación nerviosa.¹⁹

En el metaanálisis de Wang et al. publicado en el año 2015, que compara 750 pacientes operadas realizando histerectomía radical laparoscópica frente a 785 pacientes operadas realizando histerectomía radical por vía laparotómica se concluye que el primer grupo presenta menor sangrado intraoperatorio, menos riesgo de complicaciones postoperatorias y menor estancia hospitalaria con significación estadística²⁰. La tasa de complicaciones intraoperatorias y el número de ganglios extirpados y la tasa de márgenes positivos fueron similares. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue similar en los dos grupos.

Con respecto al nivel de radicalidad en la histerectomía se aporta la tabla de niveles de radicalidad quirúrgica que correlaciona la clasificación de Piver frente a la de Querleu-Morrow (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles de radicalidad quirúrgica. Querleu-Morrow, Piver. Oncoguía
Cáncer de cuello uterino 2013

Querleu-Morrow Tipo	Querleu-Morrow Límites anatómicos	EORTC (Piver) Tipo	EORTC (Piver) Límites anatómicos
Tipo A Resección mínima del lig. cardinal	Resección medial al uréter sin movilización de éste de su lecho. No resección de uterোসacro ni pilar vesical	Tipo I Histerectomía simple extrafascial	(No histerectomía radical)
Tipo B1 Resección a nivel del túnel del uréter	Movilización lateral del uréter y resección a nivel de su lecho. Resección parcial de pilar vesical y uterোসacro	Tipo II Histerectomía radical modificada	Disección del uréter en el punto de entrada en vejiga. Exéresis de vagina superior, tejido paracervical y mitad medial de parametrio y uterোসacro
Tipo C Sección del lig. cardinal hasta el sistema vascular de illíaca interna C1 C2	Movilización completa del uréter y sección del lig. cardinal, pilar vesical y uterosacro, con 20 mm de vagina (con el tejido paracólpico correspondiente Preservación nerviosa No preservación nerviosa	Tipo III Histerectomía radical	Exéresis del tercio superior de vagina, parametrio y uterোসacro en su totalidad. Ligadura de vasos uterinos en su origen
Tipo D Extensión de la resección lateral. D1	Cirugías de exenteración pelviana Exéresis total del tejido paracervical	Tipo IV Histerectomía radical extendida Tipo V Exenteración parcial	Tipo III pero con exéresis de $\frac{3}{4}$ partes superiores de vagina Exéresis de uréter terminal y/o resección parcial de vejiga o recto

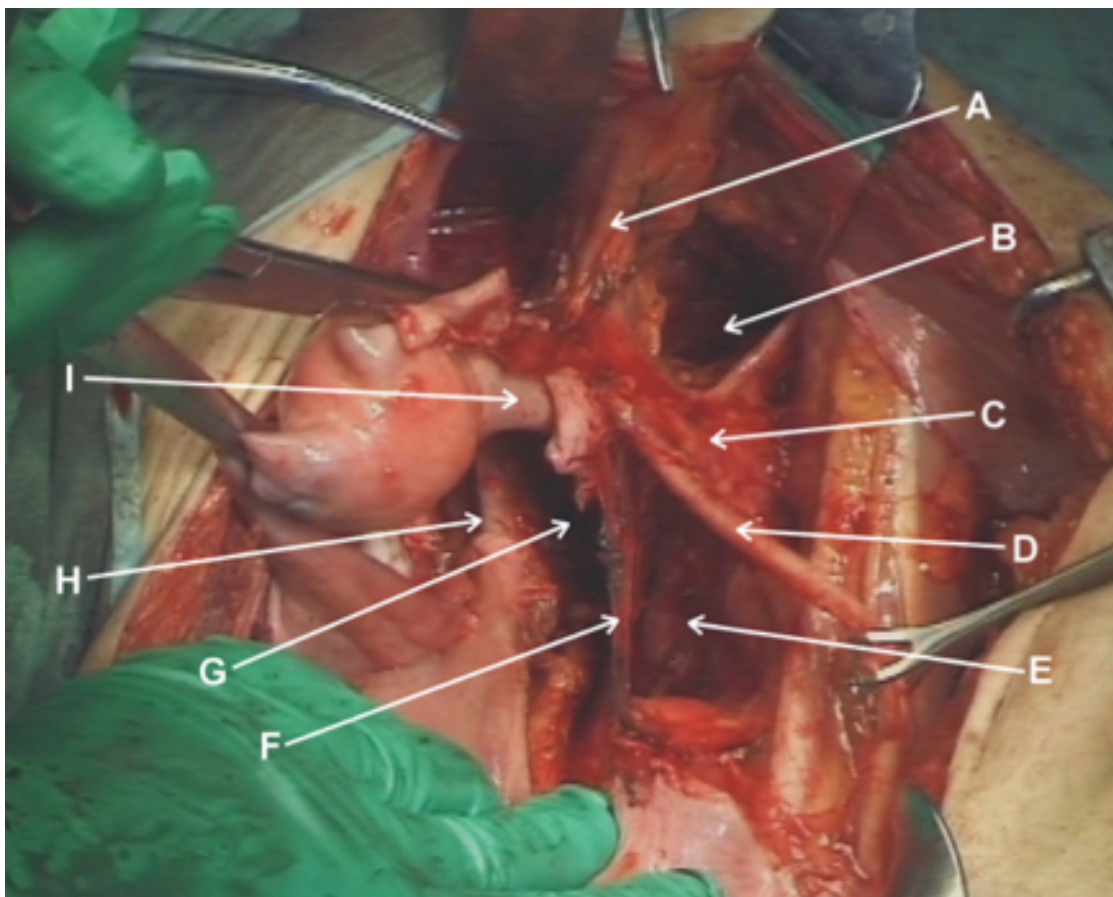
Clásicamente se realizaba la histerectomía radical tipo Wertheim-Meigs /histerectomía radical tipo III o tipo C de Querleu-Morrow, con las teóricas complicaciones de disfunción urinaria que puede presentar.

Como se puede ver en la tabla 3, la diferencia entre la C1 y la C2 es la preservación nerviosa. Si realizamos la C1 y por tanto realizamos preservación nerviosa, no tendremos problemas de disfunción urinaria postoperatoria.

Parece que la preservación nerviosa disminuye la morbilidad postoperatoria sin cambiar el pronóstico oncológico .²¹

Resulta muy clarificador el artículo de Cibula sobre la resección del parametrio en sus 3 dimensiones: ventral, lateral y dorsal (Figura 9).²²

Figura 9. Visión de los parametrios ventrales, laterales y dorsales. Cortesía de D.Cibula



1.3.3 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

Nos referimos a las pacientes con estadio IB2, IIA2, IIb, III, IVA. Es decir, a aquellos tumores con tumor mayor de 4 cms, (Ib2) infiltración parametrial uni o bilateral, (IIb) tumores que invaden pared pélvica y/o tercio inferior de vagina o causan hidronefrosis (III), invade mucosa de recto o vejiga (IVA)

Las pacientes de este grupo tienen una tasa de recaída y una supervivencia peor que aquellas con estadios iniciales.^{23 24}

Quimioterapia-Radioterapia concomitante

En Norteamérica y en muchos países europeos entre ellos España, el tratamiento habitual en estos estadios es quimioradioterapia, seguido de braquiterapia intracavitaria.

El Cisplatino a dosis semanal 40mg/m² es el fármaco empleado concomitante con la radioterapia. Se demostró en un ensayo clínico que la asociación de 5-Fluorouracilo con Cisplatino no mejoraba la supervivencia y sí empeoraba la toxicidad hematológica.²⁵

Hay un consenso en que la duración del tratamiento de quimioterapia-radioterapia externa y braquiterapia no debe ser mayor de 6-8 semanas, puesto que parece disminuir el control local de la enfermedad.^{26 27}

El tratamiento radioterápico consiste en radioterapia externa y braquiterapia. Se comienza por la externa a dosis de 45-50 Gy en 25 fracciones, durante 5 semanas y posteriormente braquiterapia.

La braquiterapia es la aplicación local de radiación en la vagina. Es una parte fundamental del tratamiento dado que permite administrar altas dosis de radioterapia localmente en el cérvix y en el tejido próximo sin afectar de un modo substancial al tejido alejado de la fuente.

En un estudio del 2013 que englobaba 7000 pacientes con cáncer de cérvix estadios Ib2-IVa se demostró que el uso de braquiterapia mejoraba la supervivencia global de un 46 a un 58% a 4 años.²⁸

Sobre la posibilidad de realizar histerectomía tras el tratamiento con quimioradioterapia (sin evidencia de persistencia de enfermedad), los estudios publicados no han demostrado beneficio terapéutico. Un ensayo clínico realizado en Francia sobre esta cuestión concluyó no demostrar beneficio el realizar histerectomía.²⁹

Neoadyuvancia con Quimioterapia + Cirugía

En algunos países europeos como Italia y en otras zonas de Asia y Latinoamérica, el tratamiento que se plantea es Neoadyuvancia con quimioterapia seguida de histerectomía radical.

El único estudio que tenemos sobre neoadyuvancia con quimioterapia en el cáncer de cérvix compara esta estrategia frente a radioterapia únicamente, aportando beneficio al primer grupo de pacientes. Obviamente no nos sirve porque el tratamiento con radioterapia únicamente está obsoleto.³⁰

Actualmente hay dos ensayos clínicos fase III que comparan pacientes con enfermedad localmente avanzada, en una rama tratamiento con quimioradioterapia y en otra neoadyuvancia con QT + cirugía posterior.^{31 32}

1.3.4 Tratamiento de la enfermedad metastásica

Aproximadamente sólo el 2% de las pacientes debutan con enfermedad a distancia al diagnóstico.¹⁰

El tratamiento en estos casos es quimioterapia paliativa (cisplatino/paclitaxel), recientemente un estudio del GOG ha demostrado la eficacia de una combinación basada en platino junto con un inhibidor de la angiogénesis: bevacizumab.

Clásicamente el tratamiento fue cisplatino. Se observó que la combinación de cisplatino con paclitaxel, tiene una tasa de respuesta mayor, una supervivencia libre de enfermedad mayor comparado con cisplatino en monoterapia pero no mejora la supervivencia global.³³

Sin embargo, la combinación de cisplatino y topotecán comparado con cisplatino en monoterapia mostró mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, pero las toxicidades fueron importantes con el 78% de las pacientes del estudio requiriendo ingreso debido al tratamiento.³⁴

El añadir bevacizumab, es una recomendación del GOG 240, en las que 450 pacientes fueron asignadas de forma aleatoria a quimioterapia con o sin bevacizumab.

La combinación de ambos resultó en una mejoría de la supervivencia global (3.7 meses).³⁵

Como consecuencia de este estudio, bevacizumab fue aprobado por la FDA en el cáncer de cérvix en Agosto de 2014.

Se está investigando si las pacientes con enfermedad menos avanzada se benefician de añadir bevacizumab al tratamiento con quimioradioterapia. Un

estudio fase dos mostró que el tratamiento era bien tolerado y los resultados de eficacia eran prometedores.³⁶

1.4 Estadificación ganglionar paraaórtica

La incidencia de afectación ganglionar está relacionada directamente con el tamaño del tumor y con la estadificación.³⁷

E. Leblanc llevó a cabo un estudio multicéntrico de 181 pacientes con cáncer de cérvix avanzado a las que se les realiza linfadenectomía paraaórtica. En la tabla 4 se pueden ver los resultados que se obtuvieron sobre estadios FIGO y enfermedad ganglionar paraaórtica.³⁸

Tabla 4. Resultados del estudio multicéntrico de Leblanc

Estadio FIGO (N)	Número	Frecuencia con enfermedad paraaórtica	porcentaje con enfermedad paraaórtica
IB2	58	12	20.60%
IIA	9	2	22.20%
IIB	43	7	16.30%
IIIA	8	1	13%
IIIB	57	20	35%
IVA	1	1	100%
Recurrente	5	1	25%
Total	181	44	24.30%

La incidencia de la enfermedad ganglionar paraaórtica en el cáncer de cérvix avanzado es del 12-25% de los casos.^{39 40}

La incidencia de enfermedad ganglionar pélvica es del 30-50% y son sistemáticamente incluidos en los campos de radioterapia.

Incluir sistemáticamente el área paraaórtica incrementaría innecesariamente la morbilidad, por lo que solo se debería hacer si tenemos confirmación histológica de la misma.⁴¹

La determinación de la afectación o no de los ganglios paraaórticos es muy importante por varios motivos:

- Porque es el factor pronóstico más importante. Las pacientes con evidencia de enfermedad ganglionar paraaórtica tienen una supervivencia a 5 años del 40%.⁴²
- Para delimitar los campos de radioterapia con el objeto de saber si, además de radiar el campo pélvico hay que radiar también el área paraaórtica.

Hay dos modos actualmente de realizar la estadificación ganglionar paraaórtica en el carcinoma de cérvix avanzado:

1. *Radiológico (TAC, Resonancia o PET-TAC)*

2. *Quirúrgico (Linfadenectomía paraaórtica)*

1.4.1 Estadificación ganglionar paraaórtica radiológica

Según el metaanálisis de Choi la capacidad de detección radiológica de la enfermedad ganglionar del TAC, R.M.N. y del PET-TAC es:⁴³

- El TAC tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 92%
- La Resonancia tiene una sensibilidad del 56% y una especificidad del 91%
- PET-TAC tiene una sensibilidad del 82% y especificidad del 95%.

Por lo tanto, el PET-TAC muestra una sensibilidad y una especificidad claramente superior frente al TAC o la Resonancia y se debería solicitar de rutina al diagnóstico, si se tiene disponibilidad en el centro.

Como hemos dicho, el PET-TAC presenta una sensibilidad del 82% en el diagnóstico de la enfermedad ganglionar paraaórtica y, por lo tanto, una tasa de falsos negativos del 18%. Los falsos negativos incluyen aquellas pacientes que el PET-TAC nos dice que no hay enfermedad ganglionar paraaórtica, pero en verdad no es así. Es decir si únicamente hacemos la estadificación radiológica, un 18% de las pacientes tendrán enfermedad ganglionar paraaórtica, el PET-TAC no lo detectará, será un falso negativo; esa zona no se tratará y las pacientes tendrán muy probablemente una evolución desfavorable.

El porcentaje de sensibilidad y especificidad del PET-TAC en los ganglios paraaórticos, es bastante estable en la literatura.

En el artículo de revisión de Gouy, Querleu, Leblanc et al. los falsos negativos son del 12%.⁴¹

En el estudio multicéntrico francés de Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, et al., se revisan 125 pacientes operados en distintos hospitales franceses. A todas las

pacientes se les realiza PET-TAC y estadificación quirúrgica. Se comprueba que, de las 112 pacientes que presenta un PET-TAC negativo a nivel paraaórtico, la estadificación quirúrgica identificó 14 que sí presentaba enfermedad a ese nivel. Es decir, se produce 12.5% de falsos negativos.⁴⁴

Además, en el estudio de Ramírez et al. se estudian 60 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. A todas ellas le realizan PET-TAC y linfadenectomía paraaórtica; encuentran que cuando por PET-TAC los ganglios pélvicos parecen positivos, y los paraaórticos negativos, hay una tasa de falsos negativos del 22% comparando con los resultados de la linfadenectomía paraaórtica.⁴⁵

Por lo tanto parece justificado de acuerdo a las tasas de falsos negativos realizar estadificación quirúrgica.

Si nos fijamos en la especificidad del PET-TAC, tiene una especificidad del 95%, es decir un 5% de falsos positivos. Es consecuencia, si la estadificación paraaórtica radiológica de los ganglios paraaórticos en el cáncer de cérvix avanzado la hiciéramos sobre la base del PET-TAC, estaríamos sobretratando al 5% de las pacientes, exponiéndolas a los riesgos de la radiación, sin enfermedad a dicho nivel y por tanto sin absolutamente ningún beneficio.

Para poder tener una aproximación a la morbilidad de la radioterapia nos podemos fijar en el ensayo clínico GOG #125 que incluyó a 95 pacientes con enfermedad ganglionar paraaórtica confirmada de forma quirúrgica y que se sometió a Radioterapia de campo extendido con los siguientes resultados:⁴⁶

- La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 34%
- La tasa de toxicidad gastrointestinal grado 3 fue del 19%
- Morbilidad tardía de 14%.

Se concluye que, en algunas pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado con enfermedad ganglionar paraaórtica, el tratamiento con quimioradioterapia con campo ampliado puede tener una mejoría en la supervivencia pero con una toxicidad aguda y tardía muy alta por lo que no se puede recomendar administrarlo de forma profiláctica.

1.4.2 Estadificación ganglionar paraaórtica quirúrgica

Los primeros artículos que hay publicados sobre la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado identificaban que del total de pacientes a las que se le realizaba la cirugía entre el 2.5% y el 6.8% presentaban un beneficio en la supervivencia como consecuencia de la modificación en el tratamiento radioterápico⁴⁷. Lógicamente esto era a costa de una morbilidad muy alta como consecuencia de que la cirugía era por laparotomía.

En el año 1977 Berman describió la realización de la linfadenectomía paraaórtica laparotómica por vía extraperitoneal y realizó un estudio: Presentó dos grupos de

pacientes; al primero le realiza linfadenectomía por vía transperitoneal y al segundo realiza la cirugía por vía extraperitoneal. El primero presenta una incidencia de complicaciones derivadas de la radioterapia del 30% mientras que el segundo presenta un 2.5% ⁴⁸. Concluyó que esta vía presenta la ventaja de disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de la radioterapia.

De manera similar, en otro estudio retrospectivo en el cual había dos cohortes, una de las cuales se realizó estadificación quirúrgica por vía transperitoneal y en otra por vía retroperitoneal, se observó que la primera presentaba una tasa más alta de complicaciones intestinales (9%) que precisaban cirugía frente a la segunda (0%)⁴⁹.

En la misma línea, Weiser en 1989 compara dos grupos de pacientes y publica también una tasa de complicaciones intestinales más alta en el grupo de pacientes a las que se realiza la cirugía por vía transperitoneal (11.5%) frente a los que se le realiza por vía extraperitoneal (3.9%). Dicha diferencia alcanzó significación estadística (p: 0.03). ⁵⁰

En el año 2000 D. Querleu y D. Dargent describieron la técnica quirúrgica por vía laparoscópica: ⁵¹

- Se combina el beneficio de la vía extraperitoneal con los de la cirugía mínimamente invasiva.
- Describen una serie de 53 pacientes con cáncer de cérvix IIb o mayor en los cuales se realiza una linfadenectomía paraaórtica. En las primeras pacientes su límite superior de disección es la arteria mesentérica inferior, y posteriormente la vena renal izquierda.

Como era lógico, comprobaron que a mayor estadio FIGO mayor probabilidad de presentar ganglios paraaórticos positivos. Los resultados que obtuvieron se pueden consultar en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados del procedimiento

Duración media del procedimiento (minutos)	120
Media de días de ingreso	1-2
Media de ganglios extirpados	20,7
Pacientes con ganglios positivos sobre el total de pacientes	17/53 (32%)
Complicaciones	6/53 (11,3%)

Según la publicación, se produjeron las siguientes complicaciones:

- Una lesión ureteral izquierda
- Hubo dos pacientes con enteritis r dica grado 3, que habían sido tratadas con radioterapia de campo extendido.
- Tres pacientes tuvieron que ser reingresadas:
 - una por hematoma retroperitoneal, que le provocó una hidronefrosis
 - otra por obstrucción intestinal secundaria a hernia umbilical
 - otra con un linfoquiste sintomático que precisó drenaje

En el seguimiento observaron que la mortalidad al año y medio en las pacientes con ganglios positivos era de 60%, mientras que las pacientes con ganglios negativos era de un 15%.

Las metástasis a distancia se objetivaron en un 53% de las pacientes que tenían ganglios positivos, mientras que en el otro grupo era solo de un 9%.

Es interesante observar el cambio que realizan en el límite superior de la disección dado que, en las primeras ocho pacientes, su límite superior es la arteria mesentérica superior y posteriormente cambian a la vena renal izquierda por la publicación de un artículo de Michel en el cual se estudia 421 pacientes con cáncer de cérvix en las cuales se les realiza histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. En él, se observa, como ya hemos visto en otros estudios, que la posibilidad de metástasis ganglionar aumenta con el tamaño y el estadio. Y aprecian que de las 23 pacientes que tienen ganglios paraaórticos positivos, 8 de ellas eran a un nivel por encima de la arteria mesentérica superior.

En cambio, Leblanc et al. publican una revisión de 196 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado y con PET-TAC ganglionar paraaórtico negativo, a las cuales se realiza una linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal con límite superior en la vena renal izquierda. Los ganglios inframesentéricos y supramesent ricos se analizaron por separado y encontraron que 30 pacientes (15%) tienen ganglios positivos y que de ellas únicamente una tenía ganglios positivos por encima de la arteria mesentérica inferior (3.3%), por lo cual proponen realizar como límite superior la arteria mesentérica inferior.⁵²

Gil-Moreno et al. publican una revisión de 100 pacientes en las cuales realizan resonancia preoperatoria y linfadenectomía paraaórtica. Encuentran 16 pacientes con ganglios positivos. La frecuencia se puede observar en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución de ganglios positivos

Localización de ganglios	Número
Ganglios inframesentéricos positivos con infrarrenales negativos	4
Ganglios inframesentéricos positivos con infrarrenales positivos	7
Ganglios inframesentéricos negativos con infrarrenales positivos	5
Total	16

Concluyen estos autores que se deben extirpar los ganglios infrarrenales aunque los ganglios inframesentéricos sean negativos.⁵³

Gouy et al. en su artículo de revisión de la literatura publican que las pacientes con linfadenectomía por laparotomía presentan una tasa de complicaciones del 10-19%; en cambio las linfadenectomías laparoscópicas presentan una tasa de complicaciones significativamente más baja (0-7%). Concluyen que el abordaje extraperitoneal laparoscópico reduce la morbilidad perioperatoria, sobre todo la incidencia de las complicaciones derivadas de la radioterapia.⁴¹

Ahora bien habría que tener en cuenta el retraso que puede suponer el iniciar el tratamiento de la paciente con QT-RT concomitante teniendo en cuenta por ejemplo factores como la disponibilidad de quirófanos. Por otra parte, también la tasa de complicaciones, dado que esto lógicamente puede provocar un retraso en el inicio del tratamiento oncológico.

Smits et al. realizan una revisión bibliográfica sobre las complicaciones publicadas en las distintas series, refiere un rango del 4 al 18%, siendo los linfquistes los más frecuentes.⁵⁴

En el estudio multicéntrico de Le Blanc publican que de las 184 pacientes tuvieron las siguientes complicaciones:

- Postoperatorio inmediato: Una paciente con íleo resuelto espontáneamente secundario a hematoma retroperitoneal y otra paciente con obstrucción intestinal secundario a hernia de trócar que precisó reintervención.
- 14/104 pacientes, es decir 13,4% pacientes tuvieron linfquistes sintomáticos y 12 de ellas (es decir el 86% precisaron de drenaje con control radiológico, en las siguientes 77 pacientes con la “marsupialización preventiva” tuvieron solo 3 linfquistes es decir 3,8% .³⁸

Gil-Moreno et al. revisan 87 pacientes y refieren que su principal complicación son los linfquistes con una incidencia del 3,4% y que la mayoría de ellos los manejan de manera conservadora; además publican un caso de metástasis en el puerto del trocar.⁵⁵

En la última revisión de la Cochrane sobre la linfadenectomía paraaórtica en el carcinoma de cérvix localmente avanzado (2013) concluyen que no hay evidencia para decir que es beneficioso y de hecho subrayan que puede tener un efecto adverso en la supervivencia pero refieren que se basan en un ensayo clínico pequeño y que hace faltan estudios con mayor número de casos.

Así, refieren que la decisión de realizar linfadenectomía paraaórtica previamente al inicio del tratamiento oncológico ha de ser individualizada.⁵⁶

El único ensayo clínico aleatorizado publicado sobre este tema cuenta con un tamaño de 61 pacientes y tiene dos brazos, el primero estadificación clínica y el segundo estadificación quirúrgica, comparan los resultados oncológicos de ambos grupos. Tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad fueron peores en el grupo de estadificación quirúrgica.⁵⁷

En cambio, en el estudio de Gold et al. en el cual revisan tres ensayos clínicos del GOG (GOG 85, GOG 120, GOG 165) comparan 555 pacientes con linfadenectomía paraaórtica con resultado negativo frente a 130 pacientes con estadificación paraaórtica ganglionar (por imagen) negativa y encuentran que las pacientes del segundo grupo presentan un peor pronóstico que las pacientes del primero. Concluyen los autores que estos resultados demuestran que las pacientes que fueron estadificadas por vía radiológica pudieron ser falsos negativos con una incidencia mayor de recurrencia regional y peor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.⁵⁸

En el ya mencionado estudio de Ramírez et al. encuentran que modifican su tratamiento oncológico en base a la linfadenectomía paraaórtica en un 20% de los casos, dato que concuerda con los datos publicados en la literatura del 18 al 43%.⁴⁵

En el estudio multicéntrico de Leblanc con 184 pacientes a todas las cuales se les realiza la linfadenectomía paraaórtica y se compara el resultado con las pruebas radiológicas preoperatorias (R.M. y/o CT), encuentran que se modifica el tratamiento en un 58% de las pacientes, extiende el campo en un 24% de las pacientes adecuadamente y permite no realizar campo extendido sin indicación en un 75%.³⁸

Por lo tanto, estos datos apoyan también la realización de esta cirugía.

Ya hemos comentado el beneficio que presenta el realizar la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica en la estadificación paraaórtica ganglionar

preterapéutica, pero deberíamos preguntarnos si efectivamente aporta algún beneficio terapéutico.

Gil-Moreno y Leblanc en sus respectivos estudios publican que no encuentran diferencia en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad en pacientes con metástasis ganglionares paraaórticas positivas microscópicas y tratadas con quimioterapia- radioterapia de campo ampliado frente a las pacientes con estadificación quirúrgico ganglionar paraaórtica negativo y tratadas con Quimioterapia-Radioterapia pélvica. Esto podría suponer un beneficio terapéutico de la cirugía.^{55 38}

Marnitz et al. encuentran igualmente que las pacientes con metástasis ganglionares a nivel paraaórtico operadas presentan la misma supervivencia global que las pacientes con ganglios paraaórticos negativos. Encuentran que extirpar 5 o más ganglios paraaórticos afectados se asocia a una mejora en la supervivencia global.⁵⁹

En el mismo sentido Gouy S, et al. realizan un estudio prospectivo de 237 pacientes con PET negativo a nivel paraaórtico a las cuales le realizan linfadenectomía paraaórtica. Encuentran la misma supervivencia en las pacientes con enfermedad paraaórtica menor de 5mms y las pacientes sin enfermedad paraaórtica. Sugieren por ello que esta estrategia es muy eficiente en pacientes con enfermedad menor de 5mms , dado que estas pacientes se han podido diagnosticar de enfermedad ganglionar paraaórtica gracias a la linfadenectomía y se ha podido tratar con QT-RT de campo extendido; si no se hubiera hecho la cirugía la paciente únicamente se hubiera tratado con QT-RT pélvica y la enfermedad paraaórtica se hubiera diagnosticado cuando la paciente presentara un estadio más avanzado y con un pronóstico muy probablemente peor.

Por otra parte especulan los autores sobre si otra razón sobre el buen pronóstico de estas pacientes era porque la mayor parte de estas pacientes presentaban adenopatías paraaórticas únicas (10 de las 13 pacientes) o por el pequeño tamaño de la metástasis,. También podría ser porque estas pacientes presenten una enfermedad menos agresiva. En cambio las pacientes con enfermedad mayor de 5mms presentaban una supervivencia claramente peor.⁶⁰

De hecho, Frumovitz et al. está llevando a cabo un ensayo clínico prospectivo multicéntrico (Estudio Lilacs) en el cual están comparando si realizar linfadenectomía paraaórtica preterapéutica seguido de quimio-radioterapia tiene impacto en la supervivencia frente a realizar estadificación ganglionar paraaórtico radiológico seguido de quimio-radioterapia.⁶¹

Otra importante cuestión sobre la que no hay consenso es sobre si se debe hacer linfadenectomía paraaórtica en las pacientes que en las pruebas de imagen haya sospecha que hay enfermedad a nivel paraaórtico.

Pérez-Medina et al. revisan 52 pacientes en las cuales les realizan a todas ellas PET-TAC y posteriormente linfadenectomía paraaórtica y comparan resultados.

Identifican una tasa de falsos positivos del 12.5%. A esas pacientes sino se les hubiera realizado la linfadenectomía paraaórtica hubieran sido sobretratadas por lo que recomiendan realizar la linfadenectomía paraaórtica con independencia del resultado del PET-TAC.⁶²

En cambio Leblanc et al. y Gouy et al. no recomiendan realizar linfadenectomía paraaórtica en las pacientes con captación positiva a nivel paraaórtico en el PET-TAC.⁴⁴

Gouy et al, en su artículo de revisión tienen la misma opinión que Leblanc y recomiendan no realizar linfadenectomía en estas pacientes porque refiere porque que la tasa de verdaderos positivos a nivel paraaórtico es muy alta. Solo recomienda realizar la linfadenectomía en pacientes PET+ a nivel paraaórtico, si a nivel pélvico es negativo.⁴¹

Sobre la vía de abordaje retroperitoneal vs transperitoneal laparoscópica parece lógico y así está reflejado en diversos artículos, que la vía extraperitoneal tiene la ventaja de evitar la formación de adherencias entre las asas de intestino delgado al no entrar a cavidad abdominal, con lo cual disminuimos claramente el riesgo de lesión intestinal, de adherencias intestinales y de enteritis rídica³⁸. Además tiene la ventaja de que parece que se obtienen más ganglios por la vía retroperitoneal que por la vía transperitoneal.⁵³

Además, si la paciente es obesa, presenta adherencias por cirugías previas, no puede tolerar la posición de Trendelenburg durante la cirugía; todo ello van a ser factores que nos van a dificultar cuando no a imposibilitar la realización de esta cirugía por vía transperitoneal.⁵⁴

Por tanto de la lectura de todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que existe un consenso en que cuando tengamos una paciente con cáncer de cérvix localmente avanzado debemos solicitar una Resonancia pélvica como estadificación local y para la estadificación ganglionar paraaórtica/a distancia se debe realizar un TAC, Resonancia o si se dispone de él, mejor realizar un PET-TAC. Si el resultado es negativo se debe realizar una linfadenectomía paraaórtica laparoscópica para evitar el 15% falsos negativos que presenta esta cirugía. Si sale positivo en la actualidad no existe consenso sobre si merece la pena hacer linfadenectomía paraaórtica laparoscópica o ir directamente a tratamiento con quimioradioterapia con campo extendido.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La linfadenectomía paraaórtica laparoscópica nos ayuda a identificar a los pacientes que se benefician de la radioterapia paraaórtica evitando los falsos positivos y negativos de las pruebas de imagen.

2.2 Objetivos

- Conocer la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica en nuestra muestra y estudiar su impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad.
- Conocer el valor de la estadificación quirúrgica paraaórtica preterapéutica en nuestra muestra y observar en cuántas pacientes nos modifica el tratamiento.
- Analizar morbilidad quirúrgica y el posible retraso del tratamiento.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todas las pacientes operadas de modo consecutivo en el Departamento de Ginecología de la Fundación Jiménez Díaz durante los años 2009-2015 con diagnóstico de cáncer de cérvix avanzado (Ib2-IVa) a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica laparoscópica.

Se encontraron 59 pacientes con estas características.

La estadificación para la selección de pacientes fue la última publicada por la FIGO en 2009.¹⁶

A todas las pacientes, en la fase preoperatoria, se les realizó exploración ginecológica, biopsia cervical, ecografía transvaginal, resonancia magnética pélvica y CT toracoabdominopélvico.

3.1 Técnica quirúrgica

La técnica empleada fue la descrita por De Querleu y Dargent en el año 2000⁵¹ con unas ligeras modificaciones.

Los límites de la resección ganglionar son:

- Límite superior: vena renal izquierda
- Límite inferior: bifurcación de la arteria ilíaca común
- Límites laterales: ambos uréteres

Se utilizan cuatro trócares (figuras 10 y 11):

- el primer trocar (que es un Hasson de 12mm) se coloca justo infraumbilical y es transperitoneal. Introduciendo la cámara por ahí visualizaremos que coloquemos el siguiente trocar en el espacio extraperitoneal
- el segundo trocar (que es otro Hasson de 12mm) se introduce 2 cm medial a la espina ilíaca anterosuperior izquierda,
- el tercer trocar (que es de 10 mm) se posiciona 2 cms superior al anterior y 1 cm lateral y
- el cuarto trocar (de 5 mm) aprox. 1.5 cms superior al anterior.

Figura 10. Trazado de una línea que va de ombligo hasta la espina ilíaca anterosuperior

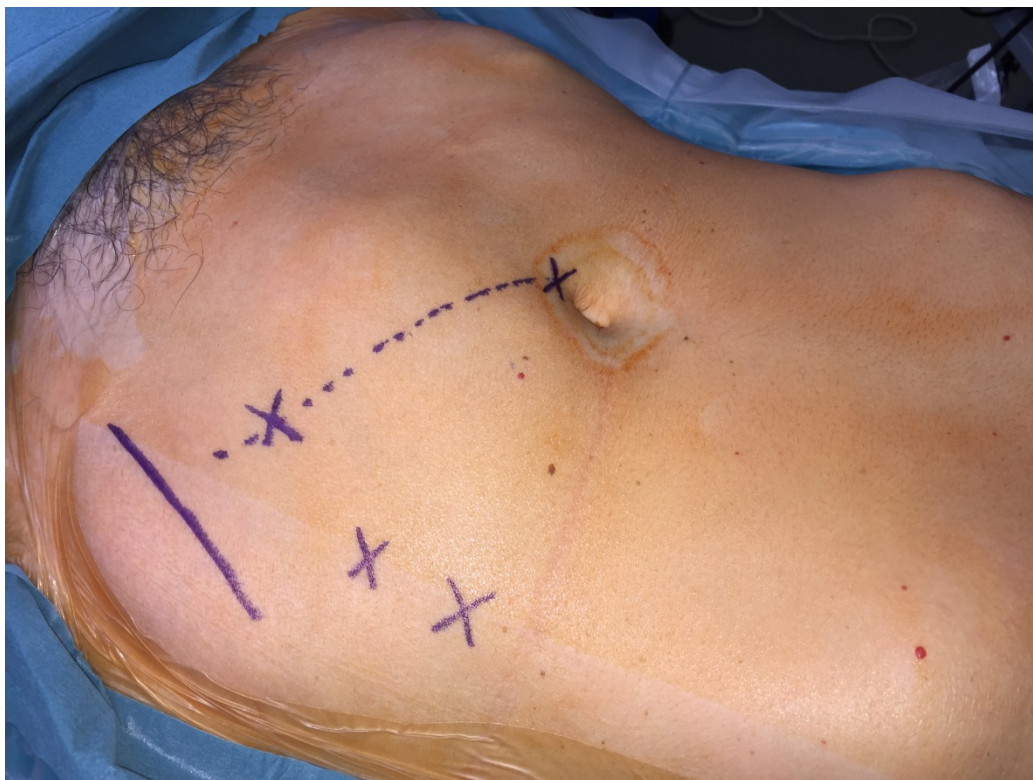
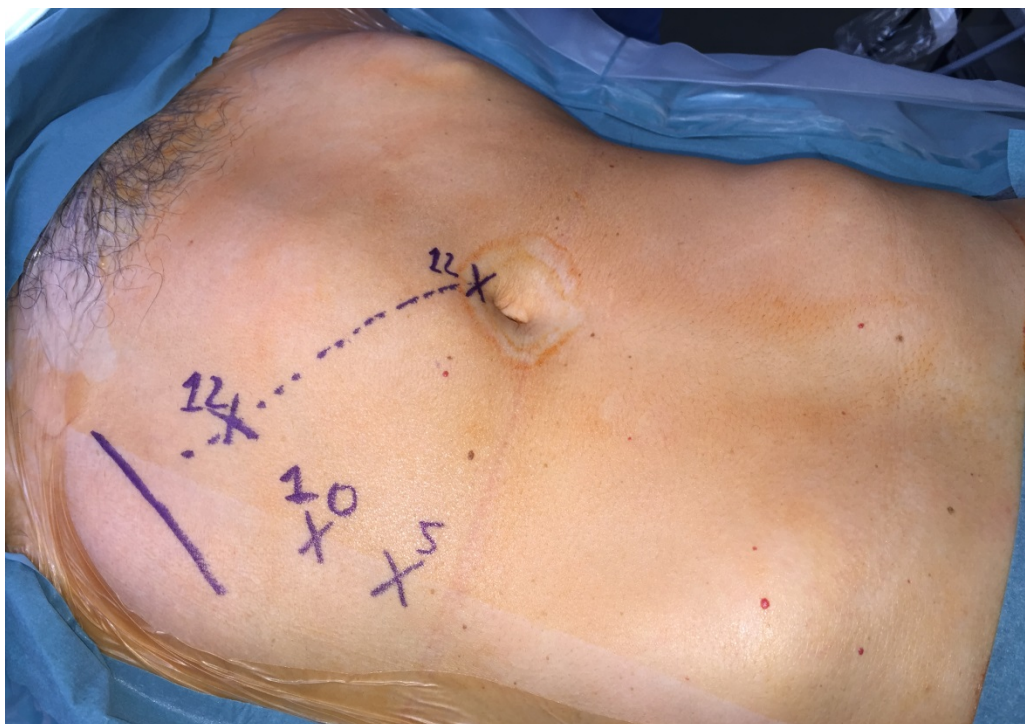


Figura 11. Lugar de colocación de los cuatro trócares

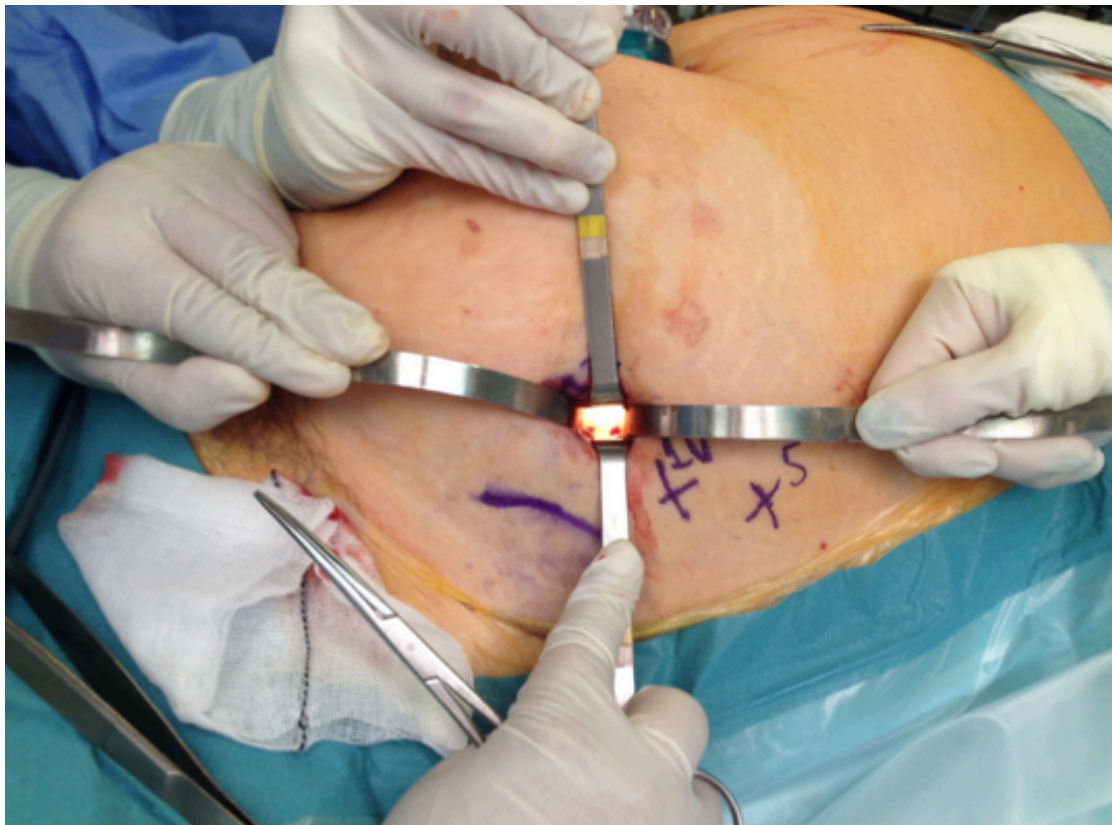


Lo primero que hacemos es colocar el trocar de Hasson infraumbilical con dos objetivos:

1. Realizar una inspección meticulosa de la cavidad abdominal para descartar que haya carcinomatosis peritoneal. Si esto sucediera, habría que suspender la cirugía por considerarse que la paciente tiene enfermedad metastásica a distancia estadio IVB.
2. Para tener una visión desde la cavidad abdominal de cómo llevar a cabo la disección retroperitoneal al colocar el trocar de Hasson y así evitar lacerar el peritoneo.

Como hemos mencionado anteriormente, se realiza la incisión con el bisturí frío dos centímetros medial a la espina ilíaca anterosuperior izquierda. Se realiza incisión en la fascia y se separa el músculo oblicuo externo, interno y transversal hasta llegar al peritoneo. La luz fría del laparoscopio que está introducido por vía umbilical nos ayuda a saber que estamos en el sitio correcto (Figura 12).

Figura 12. La luz de la cámara nos ayuda a identificar el espacio extraperitoneal



En este momento realizamos disección digital meticulosa, creando un espacio retroperitoneal que no existía (Figura 13). Una vez desarrollado un espacio suficiente colocamos el trócar que debe quedar como se puede ver en la imagen (Figura 14).

Figura 13. Mediante la introducción de un dedo nos ayudamos a disecar el espacio extraperitoneal necesario para introducir la cámara

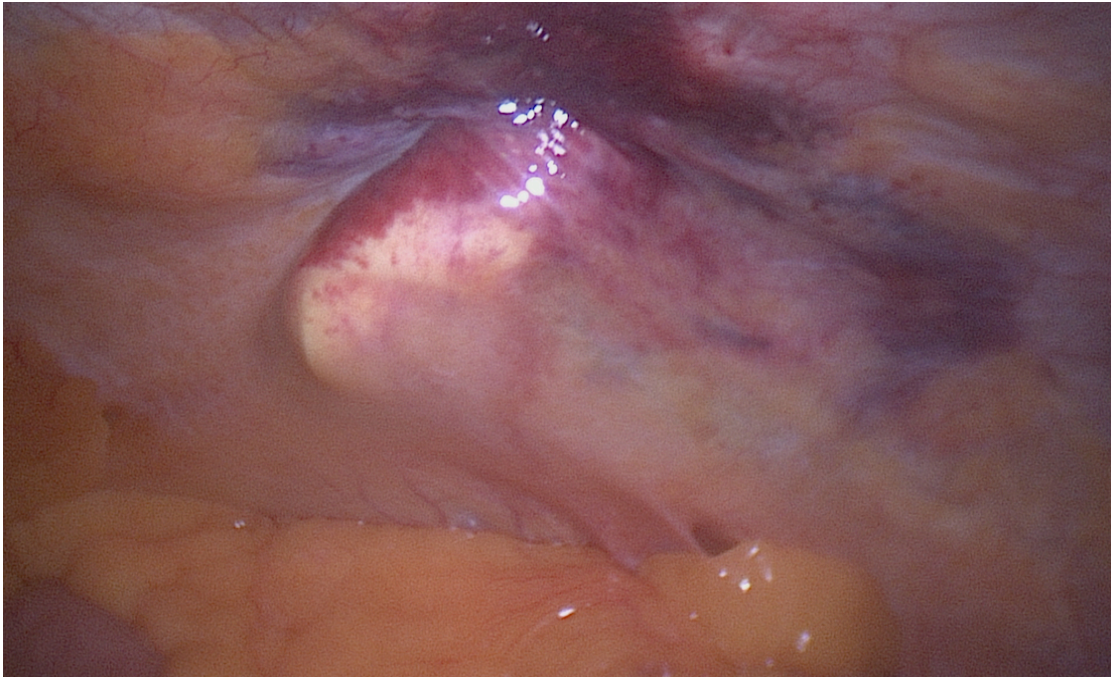


Figura 14. Colocación del trócar de Hasson en el espacio suprapерitoneal

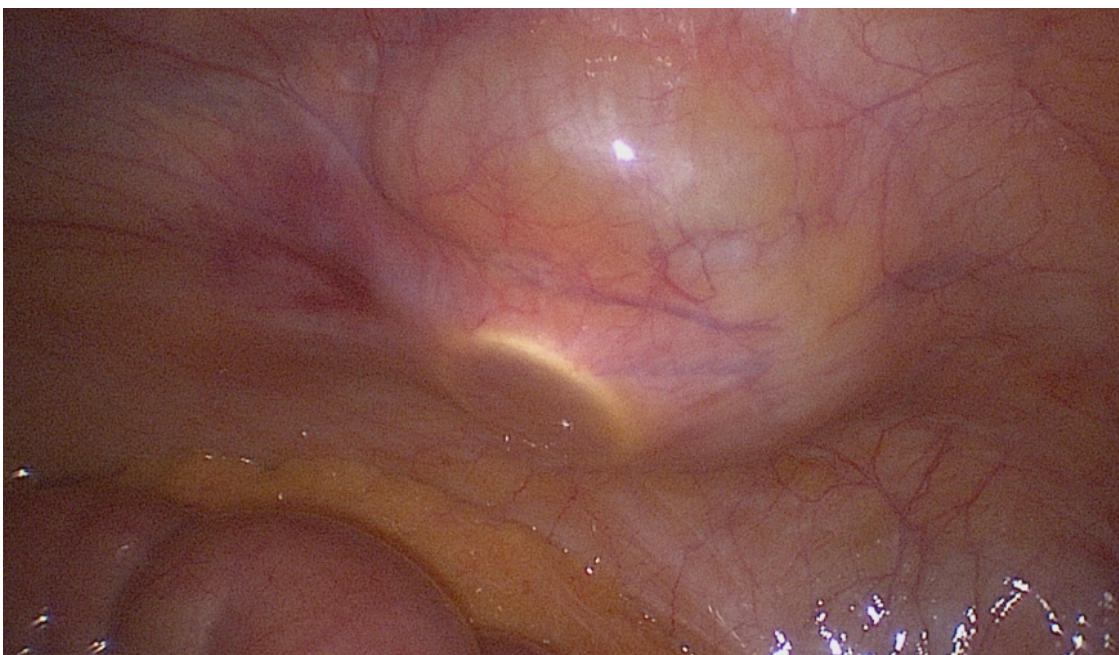
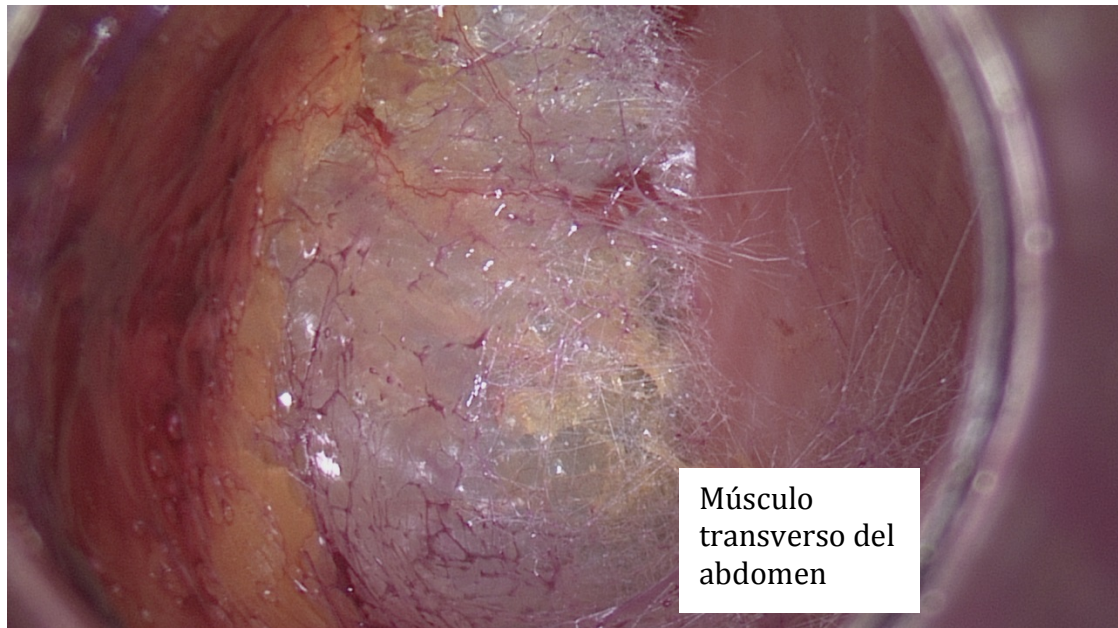


Figura 15. Disección del espacio extraperitoneal para colocar los trócares accesorios



Después de haber colocado el trócar de Hasson y tras haber comprobado que estamos en el sitio correcto, hay que introducir los otros dos trócares, siempre con cuidado de que al colocarlos no perforemos el peritoneo con la cuchilla del trocar.

Una vez que tenemos la cámara introducida por el trócar de Hasson retroperitoneal (Figura 15), utilizamos un fino trocar de punción intravenosa del nº 18, para localizar donde colocar adecuadamente los trócares laterales. Esto se hace también con la intención de no romper el peritoneo (Figura 16).

Figura 16. Introducción de abbocath

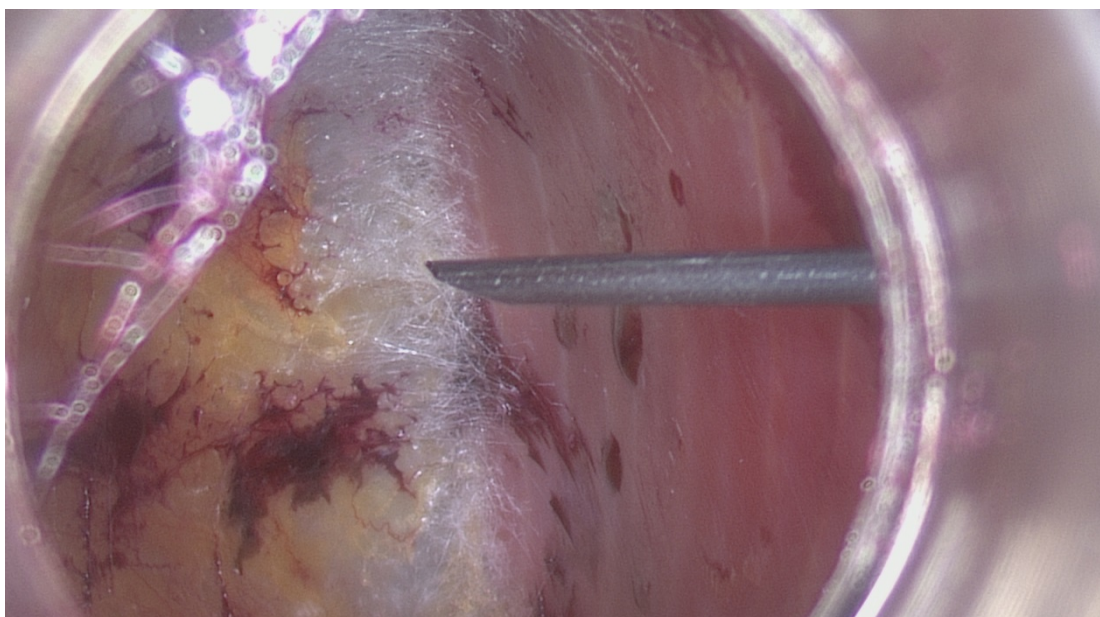


Figura 17. Introducción de trócar de 10mm

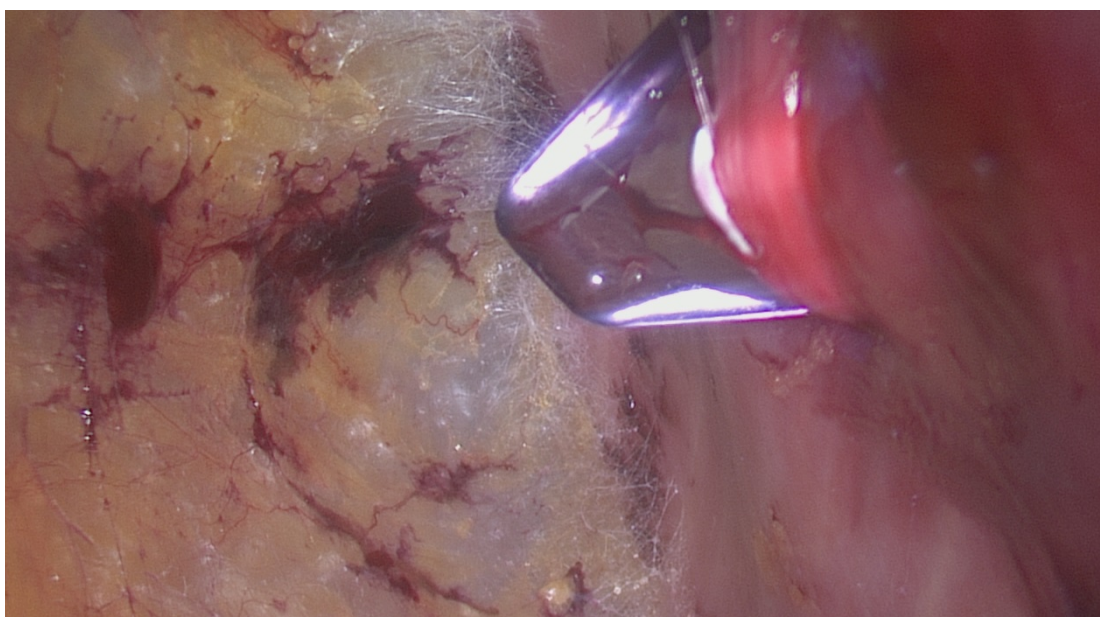


Figura 18. Introducción de abbocath indicándonos la dirección



Figura 19. Introducción de trócar de 5mm

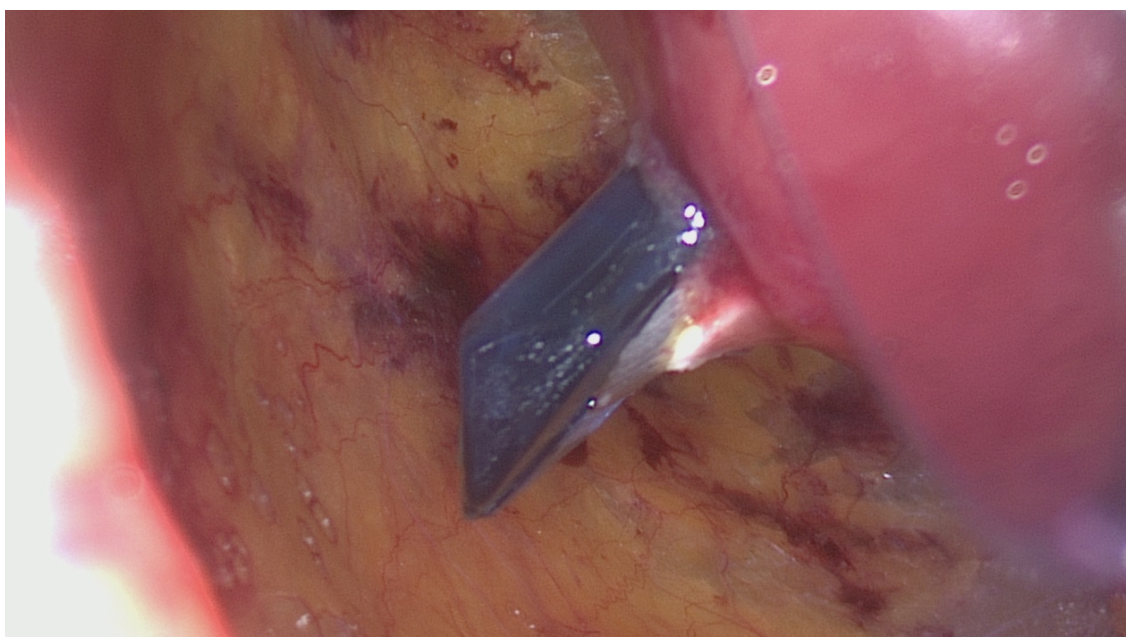
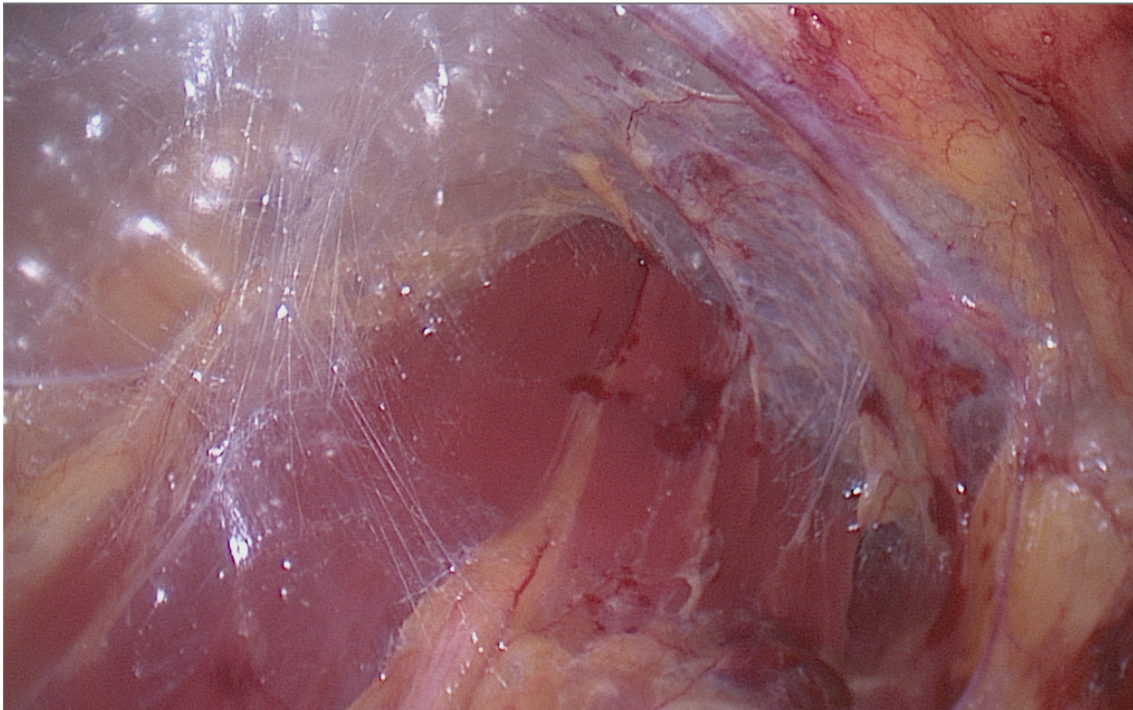


Figura 20. Identificación de músculo psoas



Una vez tenemos todos los trócares colocados (Figuras 17,18 y 19) lo primero que tenemos que localizar es el músculo psoas (Figura 20), posteriormente el uréter y la arteria ilíaca común izquierda.

Es muy importante realizar la disección dejando el uréter izquierdo en el techo (Figura 21), porque de esta manera no nos molestará durante la realización de la cirugía y lo que es más importante evitaremos su lesión en gran medida.

Figura 21. Identificación de uréter y vena gonadal izquierdos

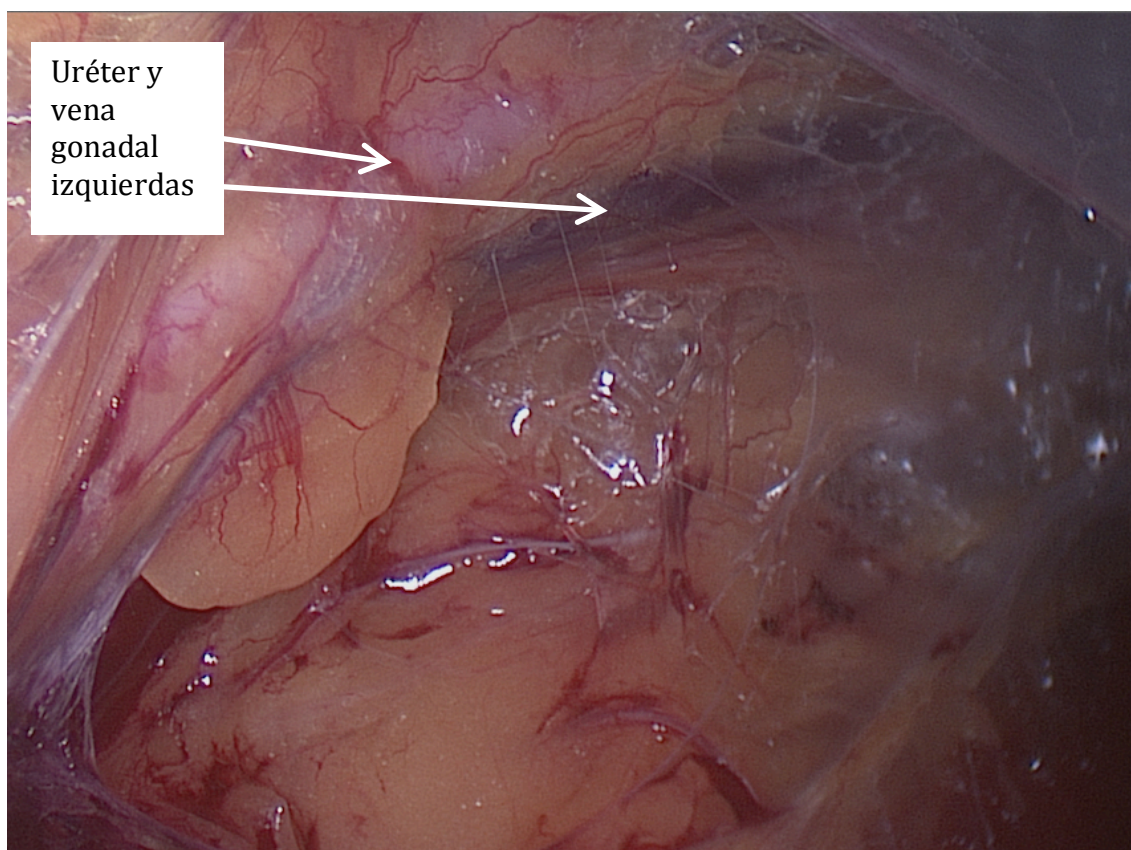
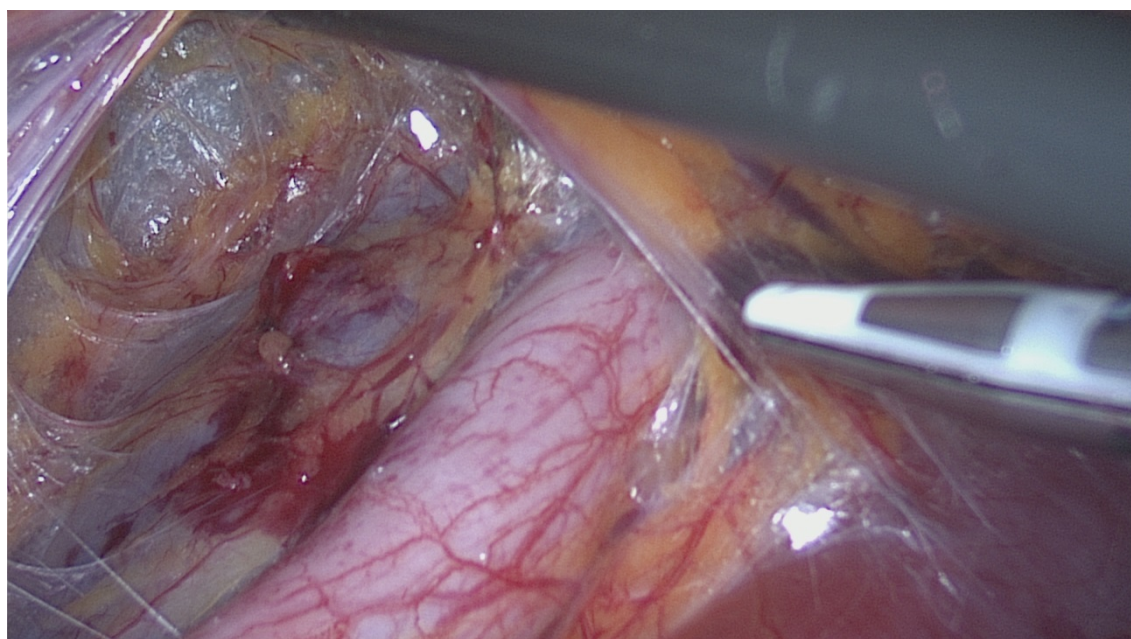
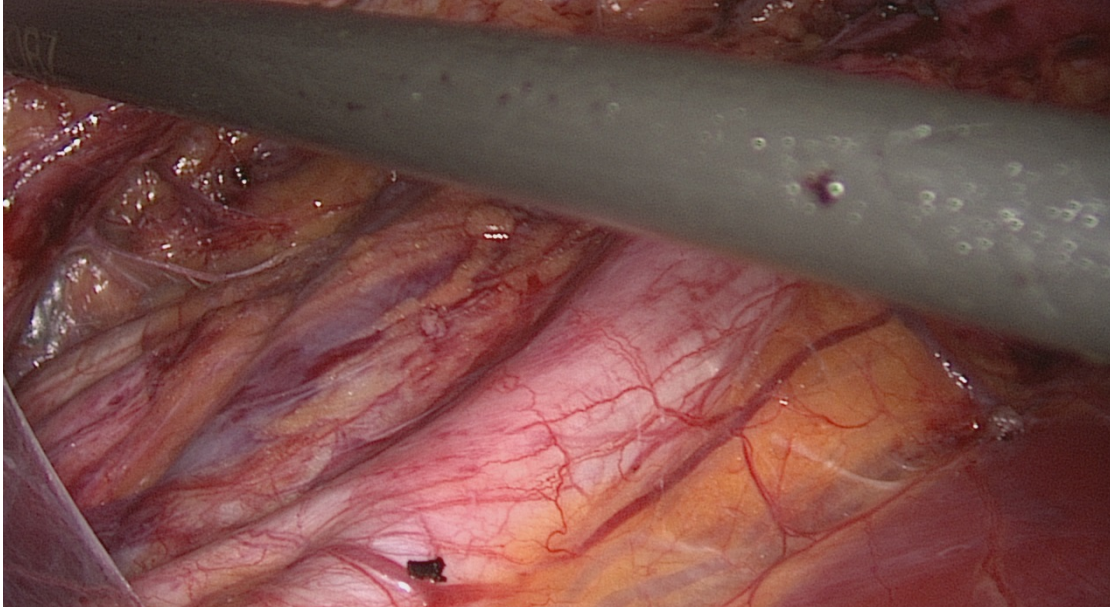


Figura 22. Identificación de arteria y vena ilíacas izquierdas



Se disecciona la arteria ilíaca común izquierda (Figura 22) primero caudalmente hasta su bifurcación en arteria ilíaca externa e interna, en su cruce con el uréter izquierdo (Figura 23).

Figura 23. Identificación del límite inferior de la disección: división de la arteria ilíaca común en externa e interna



Posteriormente en dirección craneal hasta encontrar la bifurcación de la aorta, arteria mesentérica inferior, arterias ováricas y finalmente la vena renal izquierda.

Las arterias ováricas no siempre son fáciles de identificar pero es especialmente importante localizarlas en mujeres en etapa fértil, para poder preservar la función ovárica.

Una vez realizado esto, se realiza la linfadenectomía del lateral de la aorta (Figuras 24, 25 y 26).

Figura 24. Comienzo de la linfadenectomía lateroaórtica

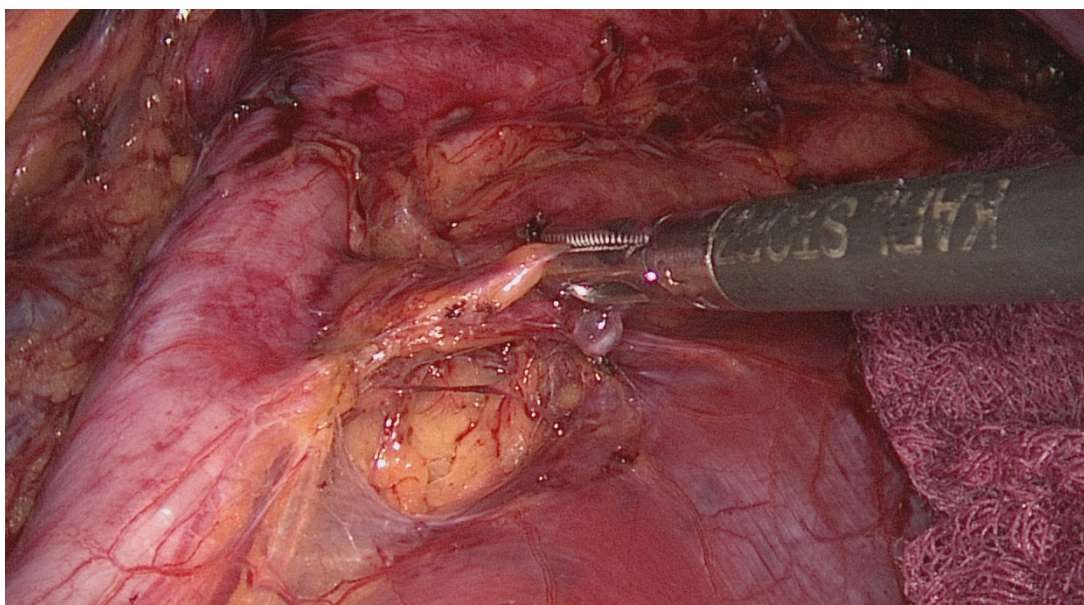


Figura 25. Linfadenectomía lateroaórtica. Identificación de arteria mesentérica inferior

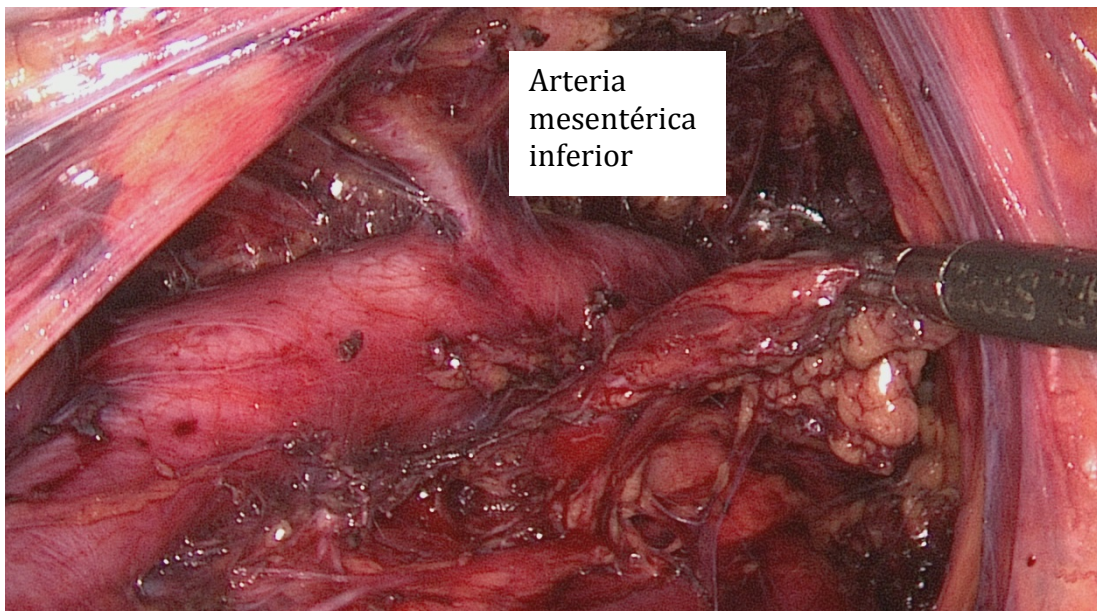
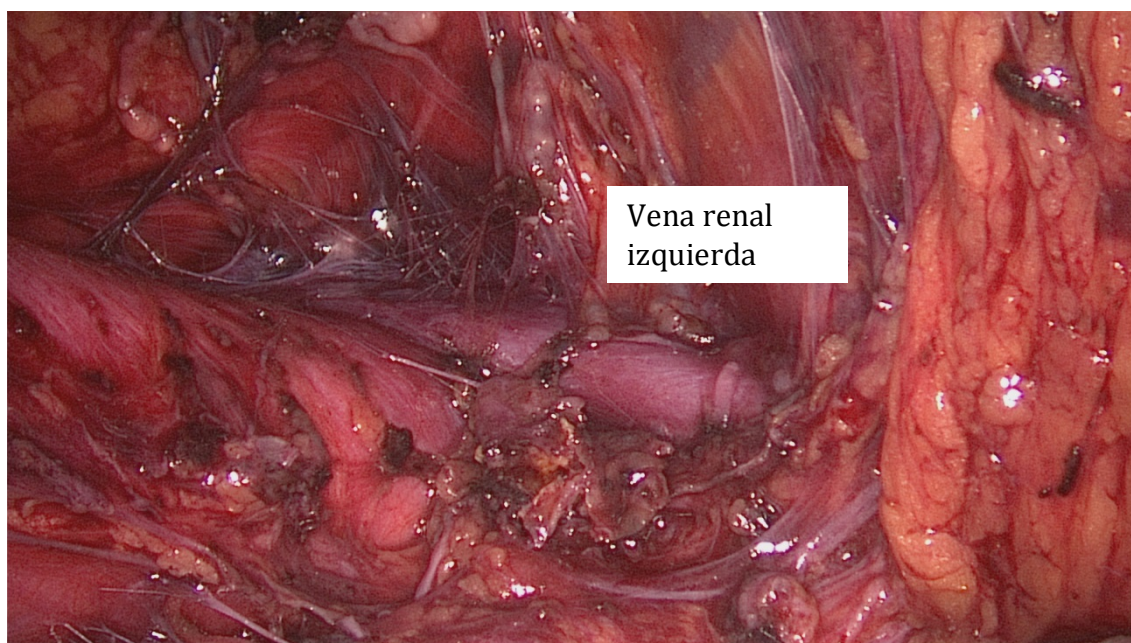
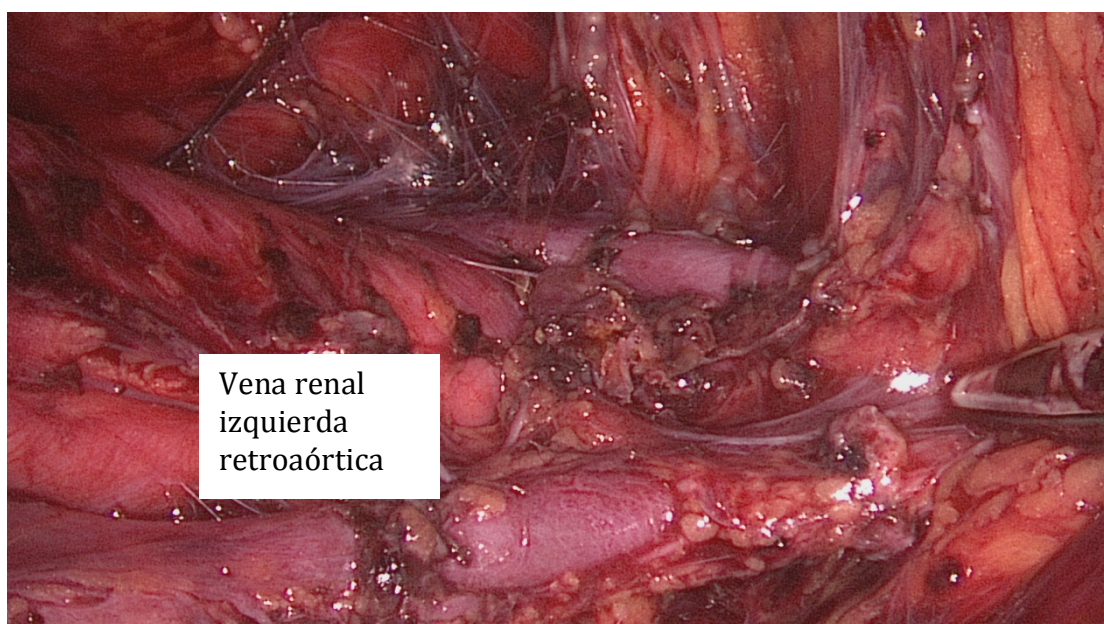


Figura 26. Linfadenectomía lateroaórtica completa. Identificación de vena renal izquierda



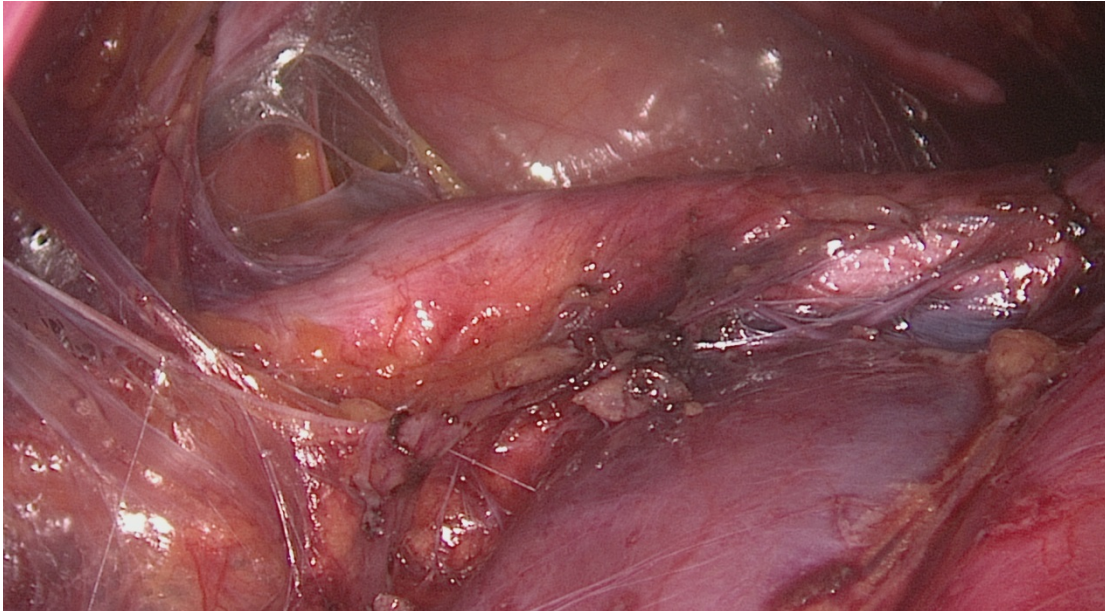
Hay que advertir la posibilidad de presencia de variantes vasculares anatómicas (Figura 27)

Figura 27. Identificación de anomalía vascular. Doble vena renal izquierda, una anteaórtica y otra retroaórtica



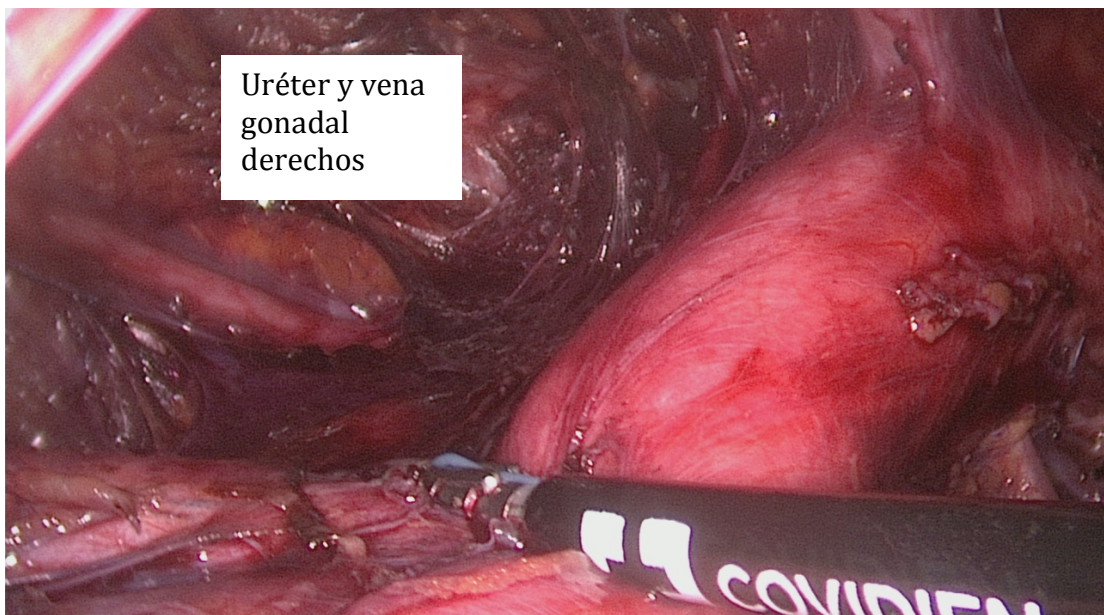
Posteriormente disecamos el espacio interilíaco identificando la arteria ilíaca común derecha, las dos venas ilíacas, la vena gonadal y el uréter izquierdos. Ahora se realiza la linfadenectomía del espacio interilíaco (Figura 28).

Figura 28. Linfadenectomía interilíaca realizada. Identificación de arterias y venas ilíacas



Ahora identificamos el uréter y la vena gonadal derecha en el lado derecho (Figura 29).

Figura 29. Identificación de vena cava, uréter y vena gonadal derechas



Finalmente se realiza la linfadenectomía precava. En primer lugar abordamos la parte inframesentérica y posteriormente la parte supramesentérica.

Figura 30. Apertura del peritoneo



Una vez completada toda la linfadenectomía paraaórtica y con el fin de evitar tener un linfocèle siempre realizamos una apertura peritoneal amplia, comunicando todos los trocares que hemos utilizado para la cirugía retroperitoneal. Es lo que se denomina en la literatura “marsupialización preventiva” (Figura 30). Así la linfa irá del espacio retroperitoneal a la cavidad abdominal evitando el acúmulo de la misma.

3.2 Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas mediante las frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron descritas mediante la media y la desviación estándar, mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron descritas mediante la mediana y los cuartiles.

La normalidad de las variables fue contrastada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar el grado de acuerdo entre variables cualitativas se calculó el coeficiente kappa y su intervalo de confianza al 95%. Para evaluar la asociación entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o en su defecto la prueba exacta de Fisher.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier y comparadas mediante la prueba *log-rank*. Para los factores más fuertemente asociados con la supervivencia, se estimaron modelos multivariantes de regresión de Cox. Los modelos fueron estimados por pasos hacia atrás tomando como posibles factores de riesgo aquellas variables que en los análisis univariantes presentaban un valor p inferior a 0.2.

3.3 Características de las pacientes

EDAD

La edad media es 52.3 +- 13,7 . La mediana de la edad es de 50 (Gráfico 1).

Gráfico 1. Descripción gráfica de la edad mediante el histograma y la curva normal (Gauss) superpuesta

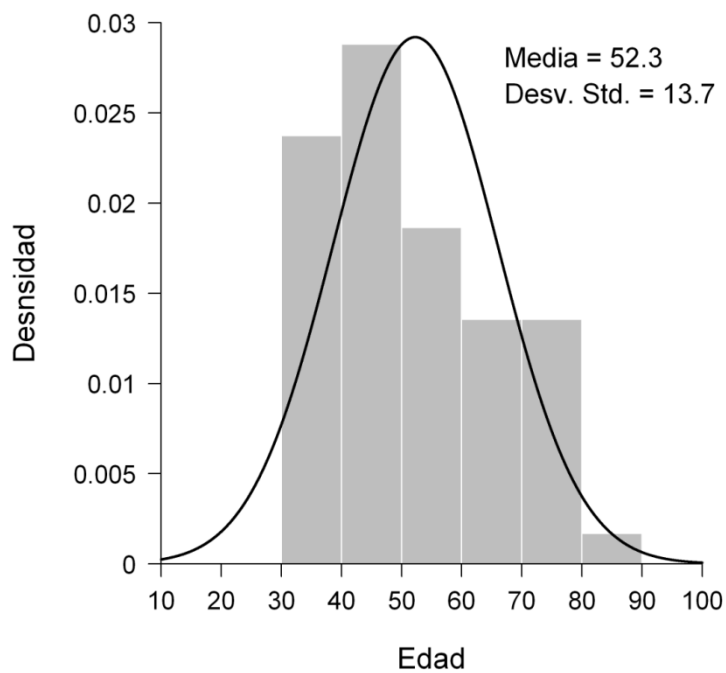


Tabla 7. Edad y IMC

	Número	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
Edad	59	52.3	13.7	50	41	63
IMC	59	24.6	6.7	23.5	20.8	27.9

En la tabla 7 podemos ver media y mediana de la edad y del IMC de nuestra muestra.

ESTATUS HORMONAL

Sobre el estado hormonal, 31 (52,5%) eran postmenopáusicas (Tabla 8):

Tabla 8. Estado hormonal

Estado hormonal	Frecuencia	Porcentaje
Premenopáusicas	28	47,5
Postmenopáusicas	31	52,5
Total	59	100

HISTORIA PREVIA DE ENFERMEDAD PREINVASIVA

Además 55 (93,2%), no presentaban historia previa de enfermedad preinvasiva y 4 (6,8%) sí que la presentaban entre sus antecedentes (Tabla 9):

Tabla 9. Historia previa de enfermedad preinvasiva

Enfermedad preinvasiva	Frecuencia	Porcentaje
No	55	93,2
Sí	4	6,8
Total	59	100

CONIZACIÓN PREVIA

Sobre la **conización previa** únicamente 4 pacientes sobre 59 se les había realizado conización previa al diagnóstico de cáncer de cérvix.

VALORACIÓN CITOLÓGICA PREVIA

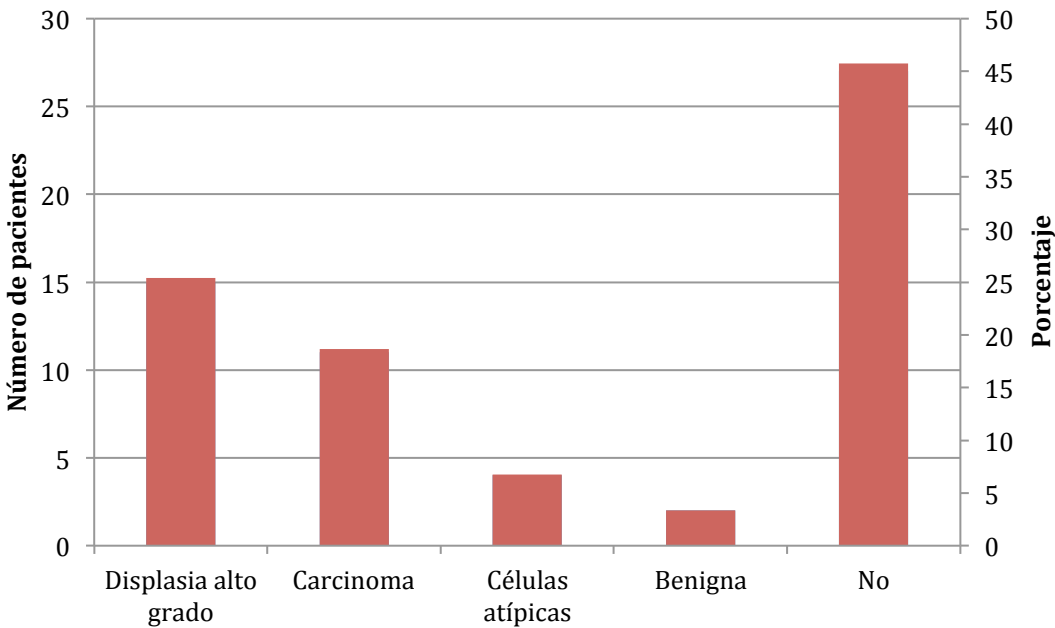
Con citología previa nos referimos las pacientes que a la vez que se ha realizado la biopsia, con el diagnóstico de malignidad, se ha realizado una citología (Tabla 10 y Gráfico 2).

Estos han sido los resultados que hemos obtenido:

Tabla 10. Citología previa

Citología previa	Frecuencia	Porcentaje
Alto grado	15	25,4
Carcinoma	11	18,7
Células atípicas no concluyentes	4	6,8
Benigna	2	3,4
No	27	45,7
Total	59	100

Gráfico 2. Citología previa



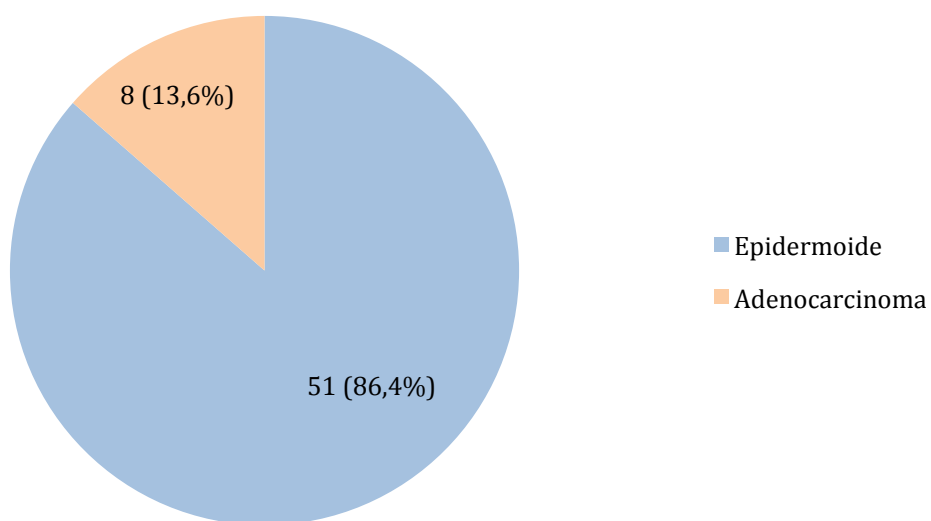
TIPO HISTOLÓGICO

Sobre el tipo histológico hemos obtenido 51 pacientes (86,4%) con un carcinoma epidermoide y 8 (13,6%) con un adenocarcinoma (Tabla 11 y Gráfico 3).

Tabla 11. Tipo histológico

Tipos	Número	Porcentaje
Epidermoide	51	86,4
Adenocarcinoma	8	13,6
Total	59	100

Gráfico 3. Tipo histológico



INVASIÓN DEL ESPACIO LINFOVASCULAR

Sobre la invasión del espacio linfovascular 36 (61%) no la presentan y 6 de ellas sí (10%) mientras que en 17 de ellas (29%) el patólogo no lo ha expresado (Tabla 12).

Tabla 12. Invasión del espacio linfovascular

Invasión del espacio linfovascular	Frecuencia	Porcentaje
No	36	61
Sí	6	10
No expresado	17	29
Total	59	100

GRADO HISTOLÓGICO

Sobre el grado histológico hemos obtenido los siguientes resultados (Tabla 13 y Gráfico 4).

G1: Tumores bien diferenciados

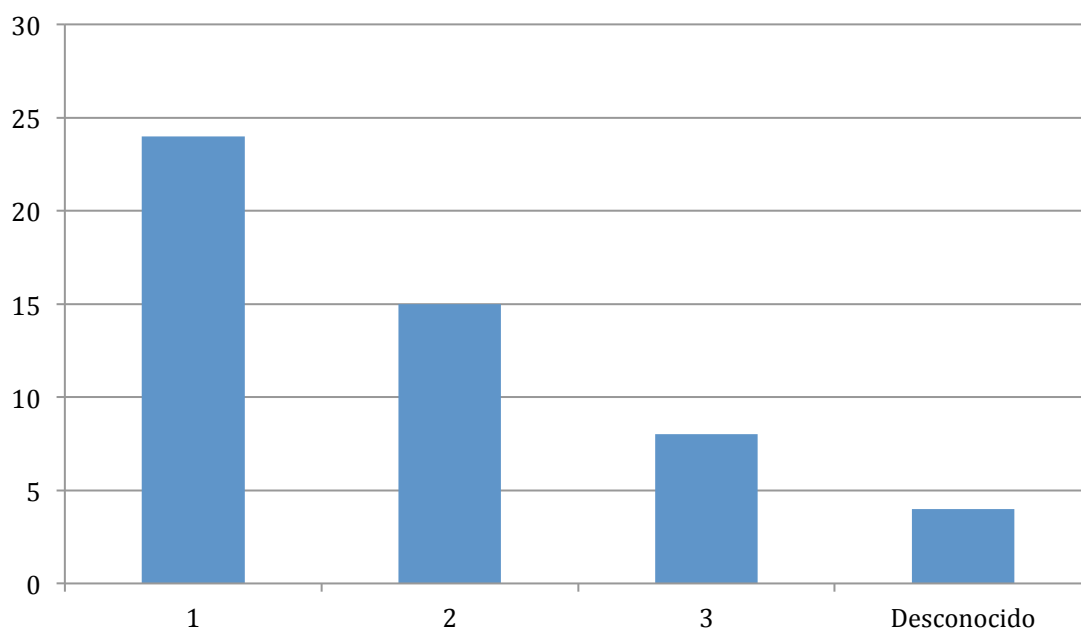
G2: Tumores moderadamente diferenciados

G3: Tumores pobremente diferenciados

Tabla 13. Grado histológico

Grado histológico	Frecuencia	Porcentaje
1	24	47,1
2	15	29,4
3	8	15,7
Desconocido	4	7,8
Total	59	100

Gráfico 4. Grado histológico



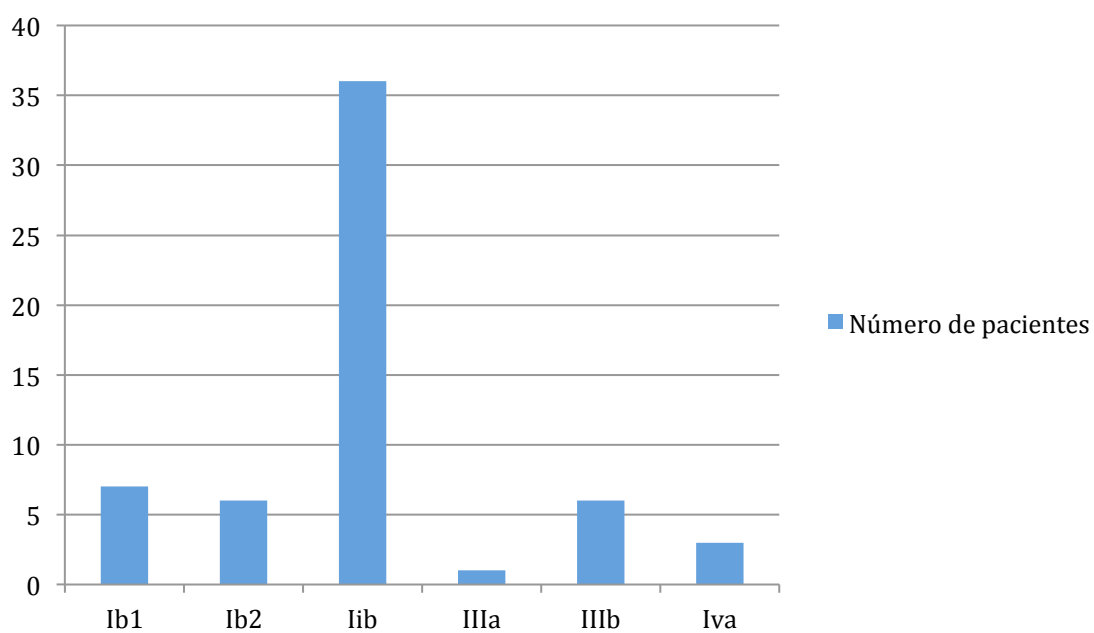
CLASIFICACIÓN FIGO

Si distribuimos las pacientes según la clasificación FIGO, encontramos la siguiente distribución (Tabla 14 y Gráfico 5):

Tabla 14. Clasificación FIGO

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
Ib1	7	11,9
Ib2	6	10,2
IIb	36	61
IIIa	1	1,7
IIIb	6	10,2
IVa	3	5
Total	59	100

Gráfico 5. Distribución de pacientes según la clasificación FIGO



4 RESULTADOS

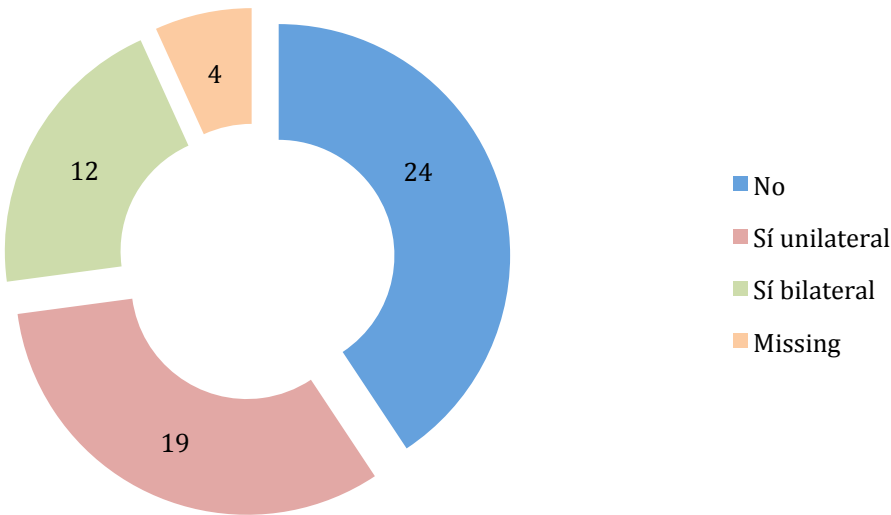
AFECTACIÓN PARAMETRIAL POR EXPLORACIÓN FÍSICA

Sobre la afectación parametrial por exploración física 24 (40,7%) no la presentaban, 19 (32,2%) presentaban afectación unilateral, 12 (20,3%), presentaban afectación bilateral y 4 (6,8%) no estaba reflejado en la historia clínica (Tabla 15 y Gráfico 6).

Tabla 15. Afectación parametrial por exploración física

Afectación parametrial	Frecuencia	Porcentaje
No	24	40,7
Sí, unilateral	19	32,2
Sí, bilateral	12	20,3
No reflejado	4	6,8
Total	59	100

Gráfico 6. Afectación parametrial por exploración física. 59 casos



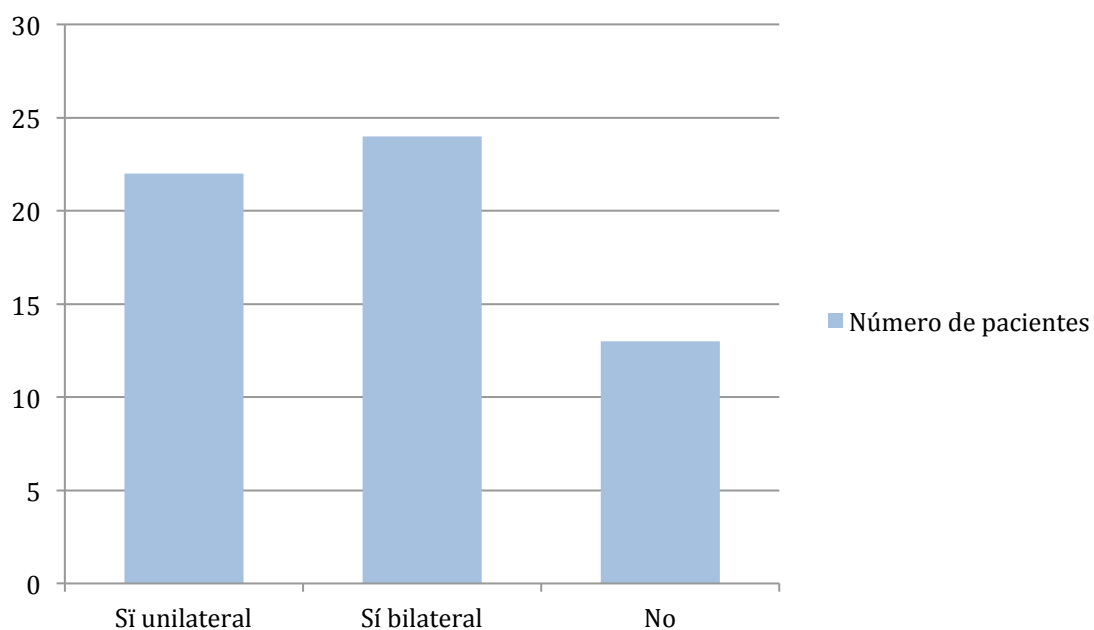
AFECTACIÓN PARAMETRIAL POR IMAGEN

Los resultados de la afectación parametrial por imagen (es decir sospecha de afectación parametrial por resonancia) han sido los siguientes: 22 (37,3%) afectación unilateral, 24 (40,7%) afectación bilateral, sin afectación parametrial 13 (22%) (Tabla 15 y Gráfico 7).

Tabla 15. Afectación parametrial por imagen

Afectación parametrial	Frecuencia	Porcentaje
Sí, unilateral	22	37,3
Sí, bilateral	24	40,7
No	13	22
Total	59	100

Gráfico 7. Afectación parametrial por imagen



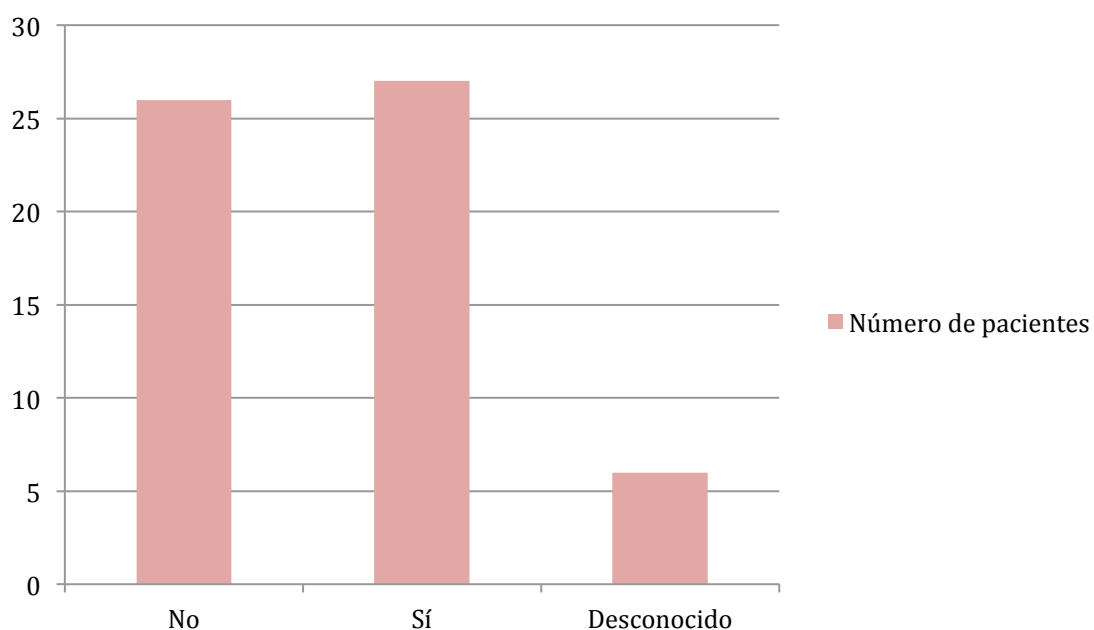
AFECTACIÓN VAGINAL POR EXPLORACIÓN FÍSICA

Teniendo en cuenta la *afectación vaginal por exploración física* hemos obtenido que 26 pacientes (44%) no la presentaban, 27 (45,8%) y 6 (10, 2%) no estaba expresado en la historia clínica (Tabla 16 y Gráfico 8).

Tabla 16. Afectación vaginal por exploración física

Afectación vaginal	Frecuencia	Porcentaje
No	26	44
Sí	27	45,8
Desconocido	6	10,2
Total	59	100

Gráfico 8. Afectación vaginal por exploración física



AFECTACIÓN VAGINAL POR IMAGEN

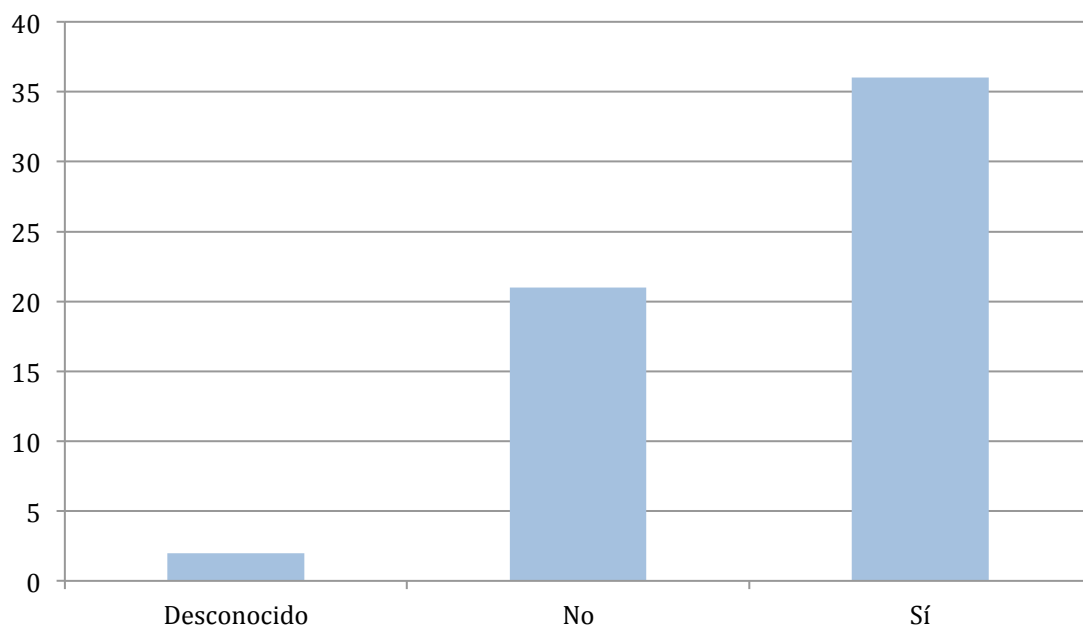
Los datos obtenidos sobre la afectación vaginal por imagen han sido los siguientes:

- 21 (35,6%) pacientes no presentaban afectación vaginal,
- 36 (61%) sí la presentaban y
- 2 (3,4%) no estaba reflejado en el informe de la resonancia (Tabla 17 y Gráfico 9).

Tabla 17. Afectación vaginal por imagen

Afectación vaginal	Frecuencia	Porcentaje
No	21	35,6
Sí	36	61
Desconocido	2	3,4
Total	59	100

Gráfico 9. Afectación vaginal por imagen



CORRELACIÓN DE LA AFECTACIÓN PARAMETRIAL POR EXPLORACIÓN FÍSICA Y POR IMAGEN

Vemos cuál es el grado de concordancia entre la afectación parametrial por exploración física y por imagen utilizando el índice kappa (tabla 18).

Tabla 18. Afectación parametrial por exploración física y por imagen

		Afectación parametrial por imagen			
		No	Unilateral	Bilateral	Total
Afectación parametrial por exploración física	No	9	9	6	24
	Unilateral	1	11	7	19
	Bilateral	1	1	10	12
	Total	11	21	23	55

Kappa (95% CI) = 0.34 (0.14 - 0.54). El grado de acuerdo es bajo.

Cuando los valores están cercanos al 0 indica que hay desacuerdo, cuando están cerca de 1 quiere decir que acuerdo total.

CORRELACIÓN DE LA AFECTACIÓN VAGINAL POR EXPLORACIÓN FÍSICA Y POR IMAGEN

Ahora realizamos los misma pero con afectación vaginal por exploración física y por imagen (tabla 19).

Tabla 19. Afectación vaginal por exploración física y por imagen

		Afectación vaginal por imagen		
		No	Sí	Total
Afectación vaginal por exploración física	No	15	11	26
	Sí	1	24	25
	Total	16	35	51

Kappa (95% CI) = 0.53 (0.31 - 0.75)

El grado de acuerdo es moderado.

CORRELACIÓN ENTRE AFECTACIÓN PARAMETRIAL (MEDIDA POR EXPLORACIÓN FÍSICA) Y AFECTACIÓN VAGINAL

Tabla 20. Correlación entre afectación parametrial (medida por exploración física) y afectación vaginal

		Afectación vaginal		
		No	Sí	Total
Afectación parametrial (medida por exploración física)	No	17	5	22
	Sí unilateral	7	11	18
	Sí bilateral	1	10	11
	Total	25	26	51

Se aplica la prueba exacta de Fisher, obteniendo una $p < 0,001$.

CORRELACIÓN ENTRE AFECTACIÓN PARAMETRIAL (MEDIDA POR IMAGEN) Y AFECTACIÓN VAGINAL

Tabla 21. Correlación entre afectación parametrial (medida por imagen) y afectación vaginal

		Afectación vaginal		
		No	Sí	Total
Afectación parametrial (medida por imagen)	No	8	4	12
	Sí unilateral	10	12	22
	Sí bilateral	2	20	22
	Total	20	36	56

Se aplica la prueba exacta de Fisher, obteniendo una $p < 0,001$.

Se encuentra asociación, por tanto, entre la afectación parametrial y la afectación vaginal, tanto por exploración física como por medida con imagen (Tablas 20 y 21).

AFECTACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA POR IMAGEN

Nos referimos a aquellas pacientes que presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica por imagen (Resonancia).

De las 59 pacientes que componen nuestro estudio, 40 (67,8%) no presentaban sospecha de enfermedad a este nivel y 19 (32,2%) sí la presentaban (Tabla 22 y Gráfico 10) .

La sospecha de enfermedad a este nivel la obtenemos por la resonancia pélvica.

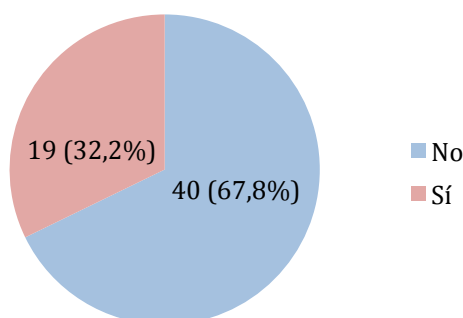
Los criterios radiológicos que nos determinan la sospecha de afectación ganglionar en las adenopatías son: ¹³

- Tamaño: 1 cm en el eje corto es sospechoso de malignidad
- Forma: La morfología redonda nos debe hacer sospechar frente a la ovalada que orienta a benignidad
- Contorno del borde: La morfología irregular es indicativa de extensión extracapsular
- Localización: Si la localización del ganglio sospechoso está en una de diseminación natural del tumor, tiene más valor que otro ganglio de las mismas características fuera de la misma
- Número: Un elevado número es sospechoso de malignidad
- Arquitectura interna.

Tabla 22 . Afectación pélvica por imagen

Afectación pélvica por imagen	Frecuencia	Porcentaje
No	40	67,8
Sí	19	32,2
Total	59	100

Gráfico 10. Afectación pélvica por imagen



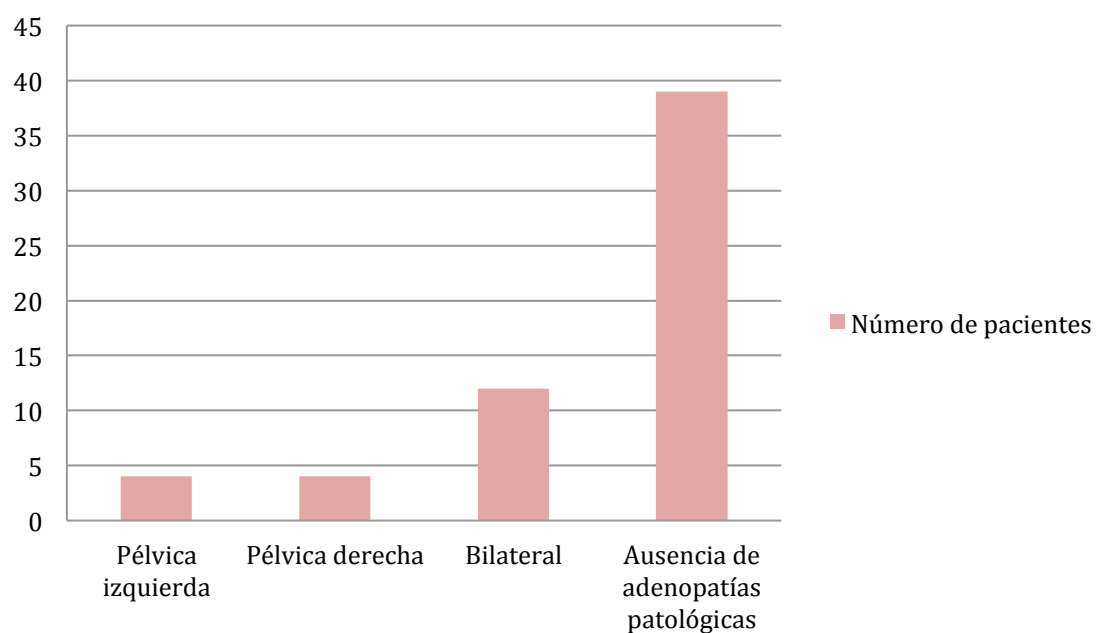
LOCALIZACIÓN DE LAS ADENOPATÍAS PÉLVICAS

Teniendo en cuenta la localización de las adenopatías pélvicas, estos han sido los resultados que hemos obtenido (Tabla 23 y Gráfico 11):

Tabla 23 . Localización de las adenopatías pélvicas

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Pélvica izquierda	4	6,8
Pélvica derecha	4	6,8
Bilateral	12	20,4
Ausencia de adenopatías patológicas	39	66
Total	59	100

Gráfico 11. Localización de las adenopatías pélvicas



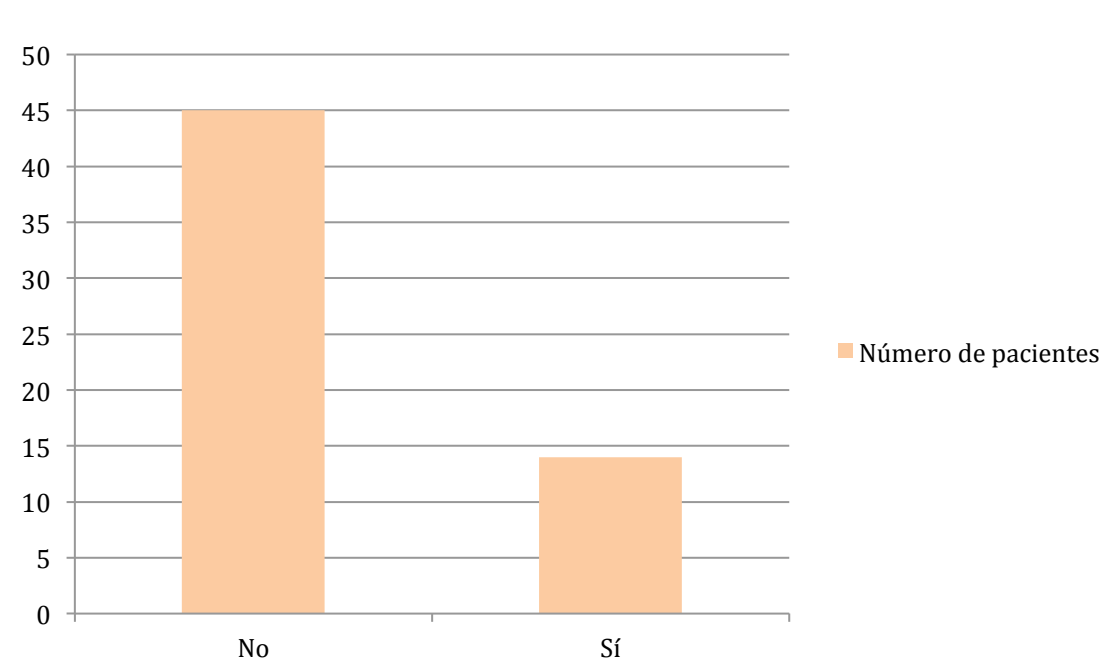
SOSPECHA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARAAÓRTICA POR IMAGEN

De las 59 pacientes, 13 de ellas (el 22%) presentaban sospecha de afectación ganglionar paraaórtica por imagen y 46 (78%) no la presentaban (Tabla 24 y Gráfico 12).

Tabla 24. Sospecha de afectación ganglionar paraaórtica por imagen

Sospecha	Frecuencia	Porcentaje
No	46	78
Sí	13	22
Total	59	100

Gráfico 12. Sospecha de afectación paraaórtica por imagen



GANGLIOS PARAAÓRTICOS POSITIVOS

Pacientes con ganglios paraaórticos positivos según el resultado de la cirugía.

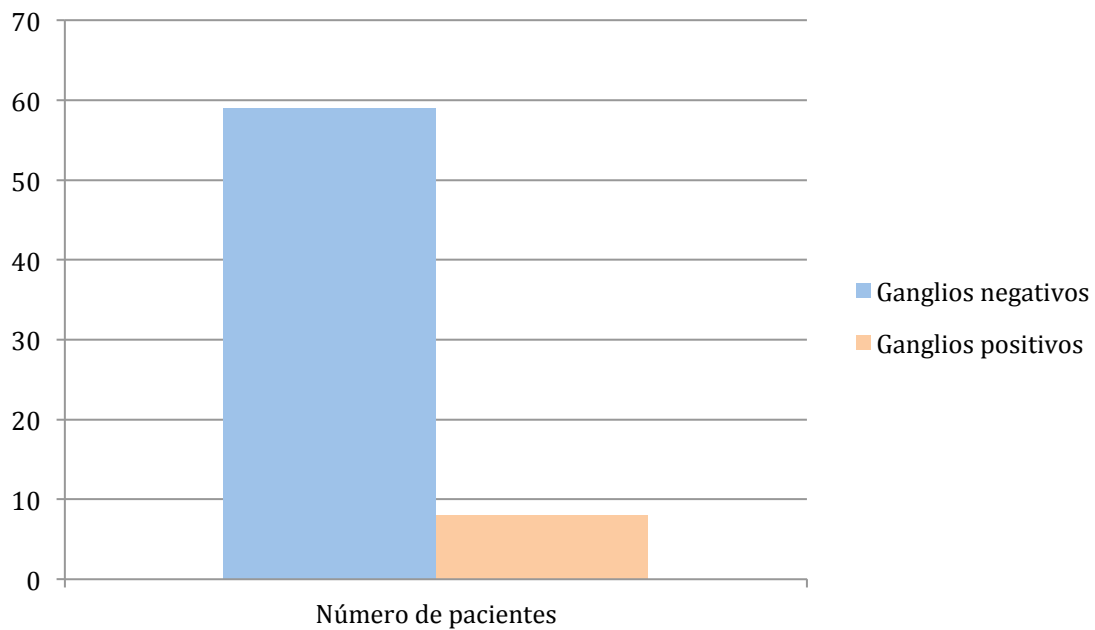
Ha habido un total de 8 pacientes con ganglios paraaórticos positivos del total de 59. Lo cual hace un 13,55%.

Hubo 51 pacientes (86,45%) con ganglios paraaórticos negativos (Tabla 25 y Gráfico 13).

Tabla 25. Ganglios paraaórticos por cirugía

Ganglios paraaórticos	Número	Porcentaje
Ganglios negativos	51	86,45
Ganglios positivos	8	13,55
Total	59	100

Gráfico 13. Ganglios paraaórticos por cirugía



TAMAÑO TUMORAL

En la tabla 26 se puede ver media y mediana del tamaño del tumor

Tabla 26. Tamaño tumoral

	N	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
Tamaño tumor primario imagen	59	45.2	18.6	44	34.5	54.5

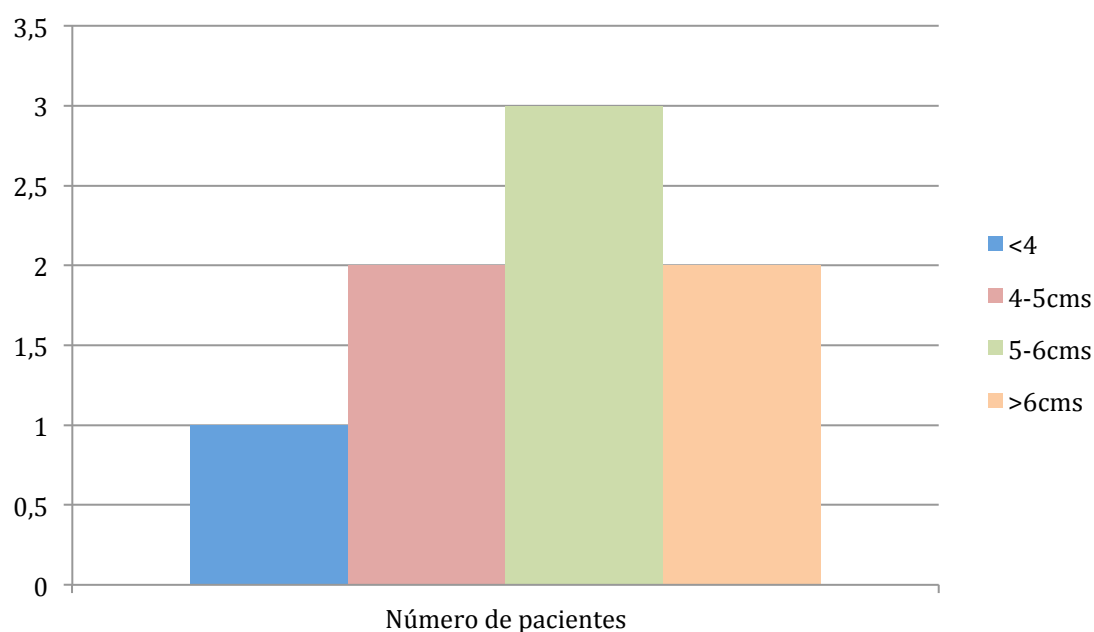
RELACIÓN ENTRE TAMAÑO TUMORAL Y GANGLIOS PARAAÓRTICOS POSITIVOS (SEGÚN RESULTADO DE CIRUGÍA)

Si queremos valorar la **relación entre tamaño tumoral y ganglios paraaórticos positivos**, los resultados obtenidos son los siguientes (Tabla 27 y Gráfico 14):

Tabla 27. Clasificación FIGO

	<4 cms	4-5cms	5-6 cms	> 6 cms	Total
Número	1	2	3	2	8

Gráfico 14. Relación entre tamaño tumoral y ganglios paraaórticos positivos



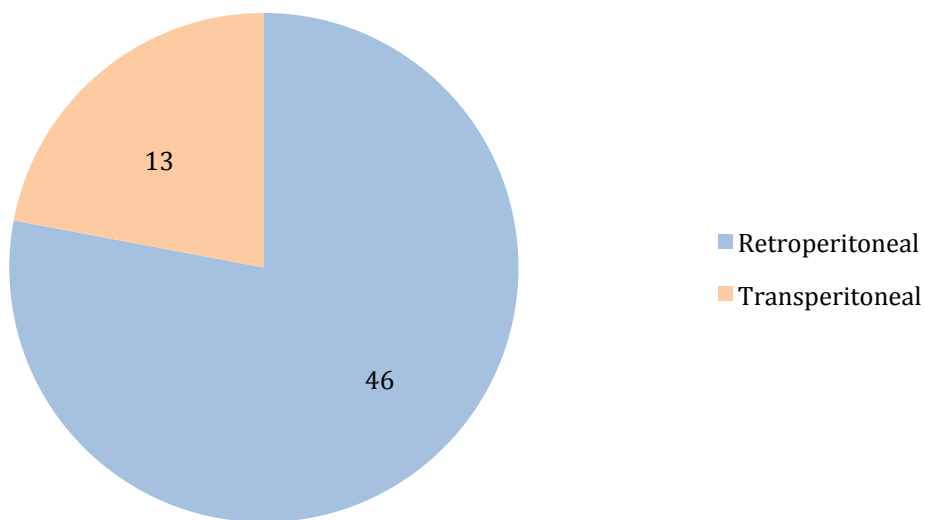
TIPO DE ABORDAJE LAPAROSCÓPICO

Si dividimos las linfadenectomías según el tipo de abordaje la distribución de las pacientes es la siguiente (Tabla 28 y Gráfico 15):

Tabla 28. Tipo de abordaje

Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Retroperitoneal	46	78
Transperitoneal	13	22
Total	59	100

Gráfico 15. Tipo de abordaje según número de pacientes. Total de 59 pacientes



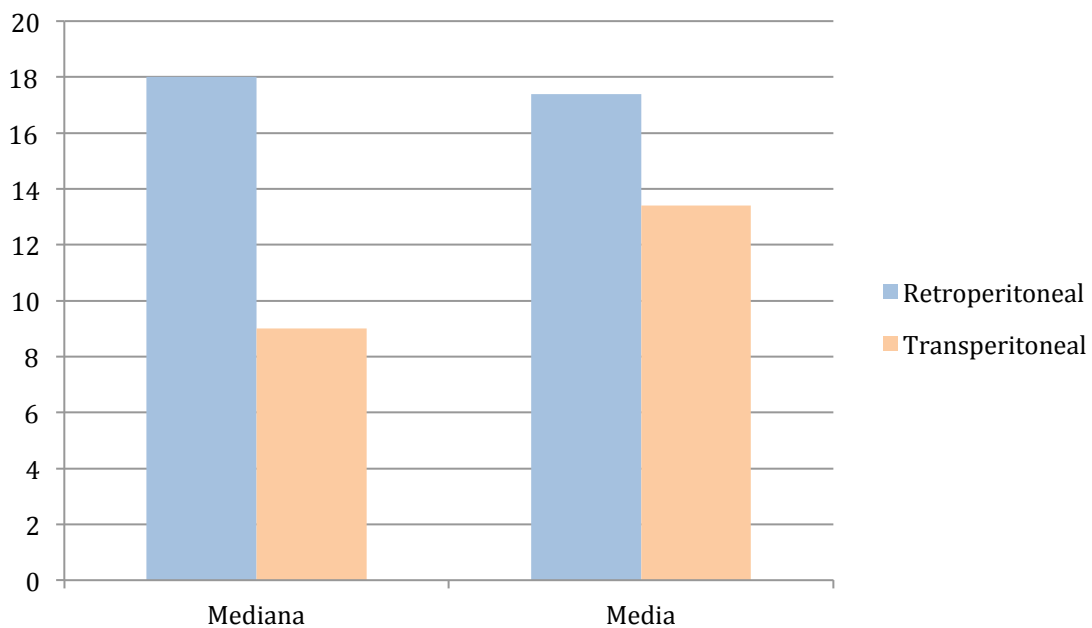
NÚMERO DE GANGLIOS OBTENIDOS SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE

Si queremos saber el número de ganglios obtenidos según la vía de abordaje (trans o retroperitoneal) estos son los datos que hemos obtenido (Tabla 29 y Gráfico 16):

Tabla 29. Número de ganglios según la vía de abordaje

Vía	Media	Mediana
Retroperitoneal	17,4	18
Transperitoneal	13,4	9

Gráfico 16. Número de ganglios obtenidos según la vía de abordaje



Si realizamos la prueba de U Mann-Whitney obtenemos una p de 0.055, es decir en el límite de la significación estadística; parece razonable estimar que utilizar la vía retroperitoneal se asocia con obtener mayor número de ganglios.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Hemos tenido 6 pacientes que han presentado alguna complicación (tabla 30).

Tabla 30. Complicaciones

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
No	53	89,8
Sí	6	10,2
Total	59	100

Si analizamos las complicaciones una por una:

- 3 linfocelos sintomáticos
- 1 absceso intraabdominal que precisó reintervención quirúrgica
- 2 hematomas pared abdominal

Por tanto, solo una paciente presentó una complicación grave 1/59 (1,69%)

Tres pacientes presentaron linfocelos sintomáticos (5%), que precisaron drenaje por radiología intervencionista.

Ninguna paciente presentó complicación vascular.

Sólo una paciente (1,7%) precisó reintervención quirúrgica por un absceso intraabdominal.

Si analizamos cuantas pacientes han precisado reingreso, encontramos que han sido 5 (8,5%)

GANGLIOS PARAAÓRTICOS POSITIVOS (POR CIRUGÍA) SEGÚN SOSPECHA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA

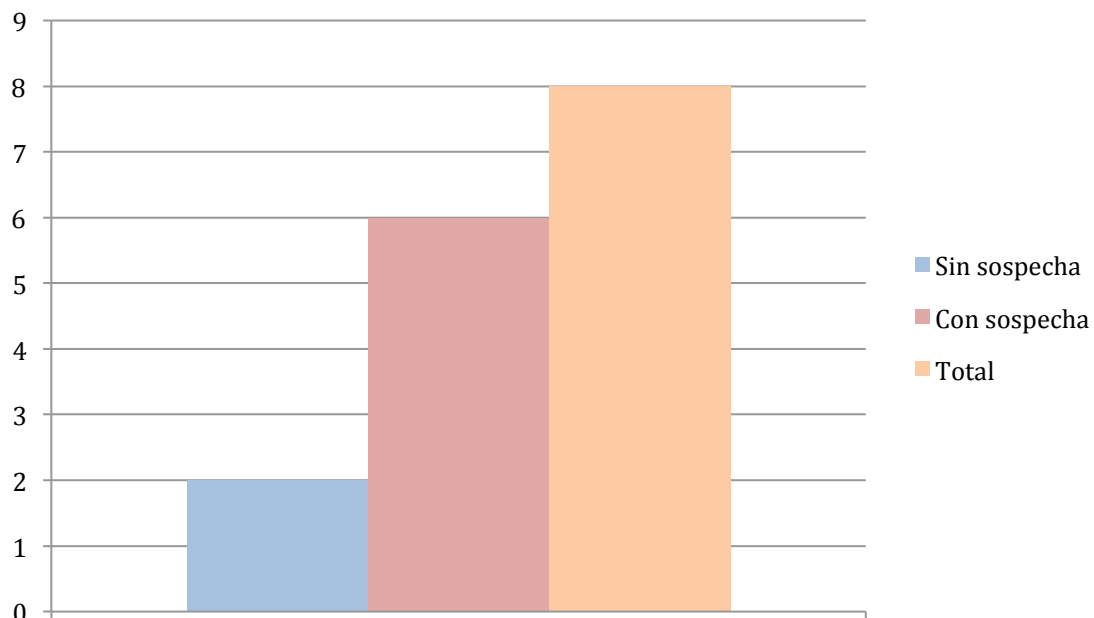
Ahora analizamos los ganglios paraórticos positivos (según los resultados de la linfadenectomía paraaórtica) según tengan sospecha de afectación ganglionar pélvica por resonancia o no.

Si dividimos las 8 pacientes con confirmación de afectación ganglionar paraaórtica según tenga afectación pélvica o no obtenemos la siguiente tabla (tabla 31 y gráfico 17):

Tabla 31. Ganglios paraaórticos positivos confirmado histológicamente según sospecha de afectación ganglionar pélvica

	Sin sospecha de afectación pélvica	Con sospecha de afectación pélvica	Total
Pacientes con confirmación histológica de afectación ganglionar paraaórtica	2	6	8

Gráfico 17. Ganglios paraaórticos positivos según sospecha de afectación ganglionar pélvica



Como se puede observar si las pacientes presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica, más probablemente van a presentar afectación ganglionar paraaórtica.

Del grupo de pacientes que presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica por resonancia la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica ha sido del 31%.

Del grupo de pacientes que no presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica ha sido del 5%.

AFECTACIÓN PARAAÓRTICA DEFINITIVA Y ESTADIO FIGO

Si observamos la relación entre pacientes con ganglios positivos paraaórticos y estadio FIGO (Tabla 32), el estadio más frecuente de entre las pacientes con ganglios paraaórticos positivos ha sido el IIb.

Tabla 32. Relación entre ganglios positivos paraaórticos y estadio FIGO

	Ib1	Ib2	IIb	IIIA	IIIB	IVa
Frecuencia	0	0	5	1	1	1

RIESGO DE RECAÍDA

Ha habido 18 pacientes con recaída sobre un total de 49. Se han excluido 8 pacientes por no tener un período de seguimiento de al menos 6 meses y otras dos por pérdida en el seguimiento.

Por lo tanto hay una recaída en 18/49, esto es, de un 36%.

Esta cifra coincide con lo publicado por Leblanc que de las 184 pacientes a las que le realiza linfadenectomía laparoscópica paraaórtica 67 recurren (es decir el 36,4%).

Por tanto se trata de cifras similares.³⁸

RECAÍDA SEGÚN AFECTACIÓN PARAAÓRTICA

Si dividimos las pacientes con recaída según tengan los ganglios paraaórticos positivos o negativos obtenemos los siguientes resultados (Tabla 33 y 34):

Recurrencias en pacientes con ganglios paraaórticos negativos 14 sobre un total de 44 pacientes con ganglios paraaórticos negativos lo que hace un porcentaje de 32%.

Recurrencias en pacientes con ganglios paraaórticos positivos 4 sobre un total de 5 pacientes con ganglios paraaórticos positivos lo que hace un porcentaje de 80%.

Tabla 33. Relación entre recurrencia y presentar ganglios paraaórticos positivos

Ganglios positivos	Recaída		
	No	Sí	Total
No	30	14	44
Si	1	4	5
Total	31	18	49

Si queremos analizar la localización de la recaída según el estado ganglionar obtenemos la siguiente tabla:

Tabla 34. Pacientes con recaída (pélvica, a distancia y ambas) según estadificación ganglionar paraaórtica por cirugía

	Recurrencia Pélvica	Recurrencia a distancia	Ambas	Total
Gg paraaórticos negativos	9	3	2	14
Gg paraaórticos positivos	1	2	1	4
Total	10	5	3	18

Por tanto podemos concluir que parece que tener ganglios paraaórticos positivos se asocia a tener más probablemente una recurrencia, sin ser estadísticamente significativo. En el análisis, hemos obtenido un resultado negativo pero en el límite de la significación estadística (p: 0.054)

LOCALIZACIÓN DE LA RECAÍDA

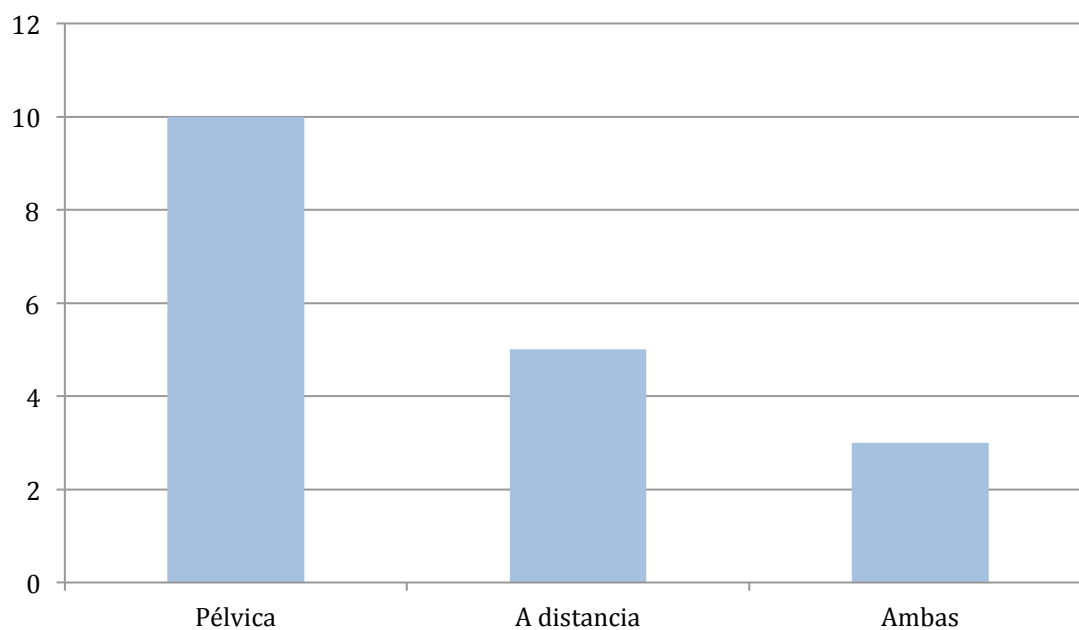
Si queremos saber la localización de las recaídas, estos han sido los resultados que hemos obtenido (Tabla 35 y Gráfico 18):

De las 18 pacientes que han recaído, 10 han sido pélvicas, 5 ha sido a distancia y 3 ha sido recaída mixta.

Tabla 35. Lugar de la recaída

Reurrencia	Pélvica	A Distancia	Ambas	Total
Número	10	5	3	18

Gráfico 18. Lugar de la recaída



DIAGNÓSTICO DE LA RECAÍDA

Si queremos saber en base a qué prueba radiológica se ha realizado el diagnóstico de la recaída, obtenemos la siguiente tabla (Tabla 36):

Tabla 36. Prueba radiológica en base a la que se ha diagnosticado la recaída

	Frecuencia	Porcentaje
TAC	4	22,2
TAC y PET-TAC	1	5,6
R.M., biopsia cervical y PET-TAC	2	11,1
Biopsia cervical y PET-TAC	2	11,1
TAC y Resonancia	2	11,1
Biopsia cervical	1	5,6
PET-TAC	6	33,3
Total	18	100

SITUACION DE LA PACIENTE EN EL ÚLTIMO CONTACTO

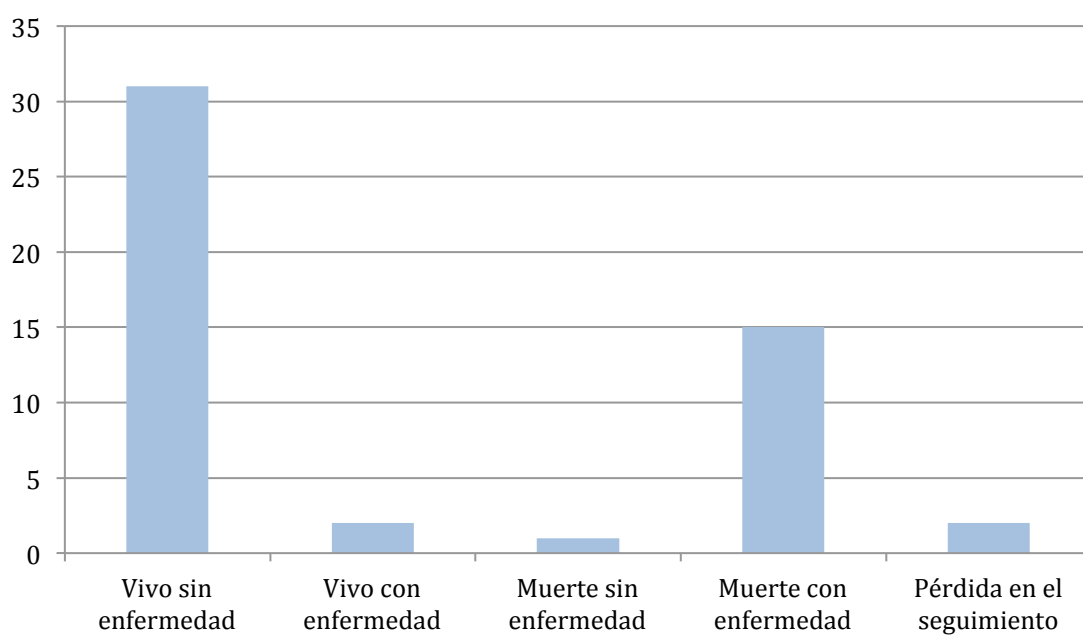
En cuanto al estatus en el último contacto podemos ver los resultados a continuación (Tabla 37 y Gráfico 19):

Hay que reseñar que se han excluido 8 pacientes por tiempo demasiado corto de seguimiento.

Tabla 37. Estatus en el último contacto

	Frecuencia	Porcentaje
Vive sin enfermedad	31	61
Vive con enfermedad	2	4
Muerta sin enfermedad	1	2
Muerta con enfermedad	15	29
Pérdida en el seguimiento	2	4
Total	51	100

Gráfico 19. Estatus en el último contacto



ESTADO DE LA PACIENTE

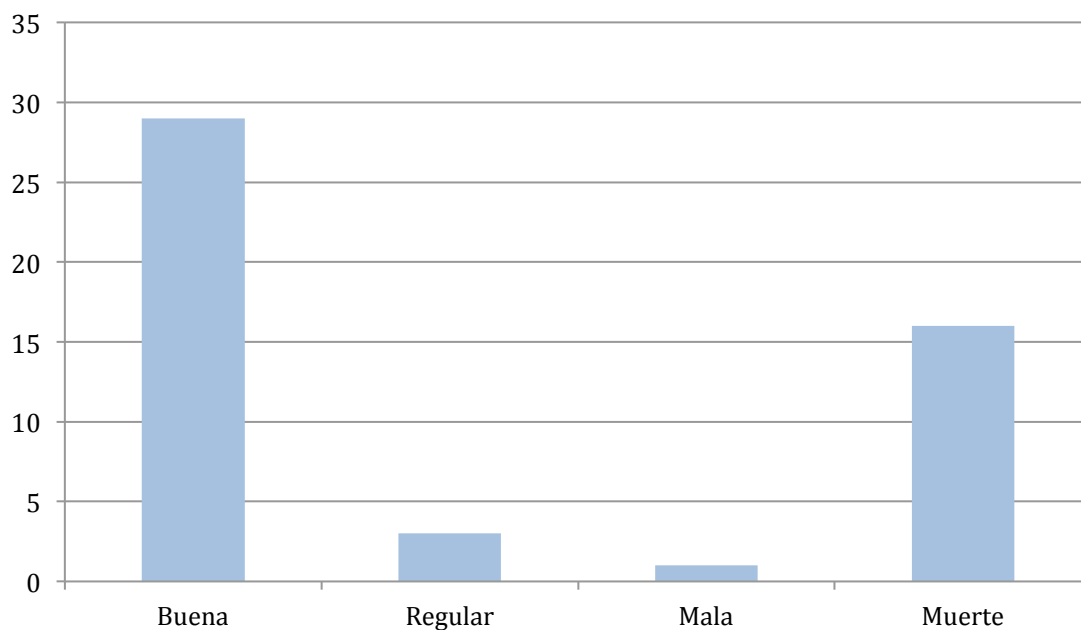
Si nos fijamos en calidad de vida obtenemos los siguientes datos (Tabla 38 y Gráfico 20):

Tabla 38. Calidad de vida

Calidad de vida	Frecuencia	Porcentaje
Buena	31	61
Regular	3	6
Mala	1	2
Muerte	16	31
Total	51	100

Se contactó con las pacientes por vía telefónica (habiendo excluido obviamente aquellas que habían fallecido, bien por la enfermedad o por otra causa) y se les preguntó cómo consideraban que era su calidad de vida con tres opciones: buena, regular o mala.

Gráfico 20. Calidad de vida



DATOS DE LAS CIRUGÍAS

En la siguiente tabla podemos ver la media y la mediana del tiempo quirúrgico (minutos) y los días de ingreso hospitalario (Tabla 39):

Tabla 39. Datos perioperatorios

	N	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
Tiempo quirúrgico (minutos)	59	189.2	41.6	180	165	210
Días de ingreso	59	1.7	1.3	1	1	2

RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Aquí podemos ver datos importantes como la media y la mediana del número de ganglios paraaórticos extraídos y del número de ganglios positivos (tabla 40).

Tabla 40. Datos anatomopatológicos

	N	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
Número de ganglios paraaórticos	59	16.4	9	16	8.5	22
Número de ganglios positivos	59	1.10	5.1	0	0	0

TIEMPOS QUE HAN TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO, CIRUGÍA E INICIO DEL TRATAMIENTO

Estos datos son muy importantes porque se puede ver cuantos días la cirugía retrasa el inicio del tratamiento, dado que eso puede tener un posible impacto en la supervivencia de las pacientes (Tabla 41).

Tabla 41. Tiempos desde el diagnóstico, cirugía e inicio del tratamiento

	N	Media	DS	Mediana	P25%	P75%
Diagnóstico-Cirugía	59	23.7	13.6	20	13	31
Cirugía-Tratamiento	59	22.9	9.3	22	18.5	25.5
Diagnóstico-Tratamiento	59	48.2	17.4	44	35	58

CORRELACIÓN ENTRE LA SOSPECHA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARA AÓRTICA POR IMAGEN (TAC) Y LA AFECTACIÓN GANGLIONAR PARA AÓRTICA POR CIRUGÍA

Tabla 42. Correlación entre afectación ganglionar paraaórtica por TAC y por cirugía

Imagen	Cirugía		
	No	Sí	Total
No	44	2	46
Sí	7	6	13
Total	51	8	59

De la tabla 42 se obtienen las siguientes variables:

- Sensibilidad 75%
- Especificidad 86%
- Valor predictivo positivo 46%
- Valor predictivo negativo 95%

TIEMPO DE SEGUIMIENTO

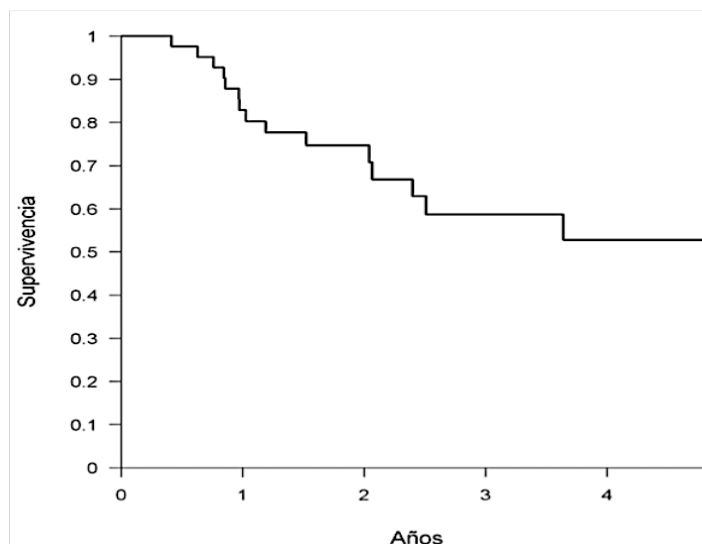
La media de seguimiento de nuestras pacientes fue de 23,73 meses

SUPERVIVENCIA GLOBAL

En la siguiente figura se muestra la curva de supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier

La supervivencia global a dos años es del 75% y a cinco años es del 53% (tabla 43).

Tabla 43 Supervivencia global



En las siguientes figuras se comparan las curvas de supervivencia según las siguientes variables:

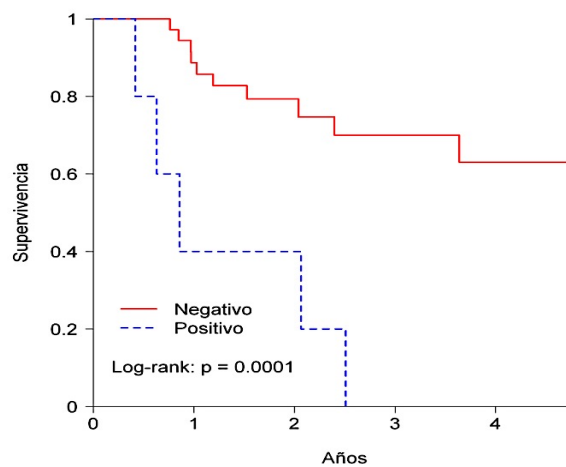
- Ganglios paraaórticos
- Afectación pélvica
- Grado de diferenciación
- Invasión del espacio linfovascular
- Tamaño del tumor
- Afectación parametrial

Las curvas se estiman por el método de Kaplan-Meier y se comparan mediante la prueba log-rank. Una p inferior a 0.05 indica que hay diferencia entre las curvas comparadas.

Se encuentran asociaciones con tener ganglios paraaórticos positivos y afectación ganglionar pélvica.

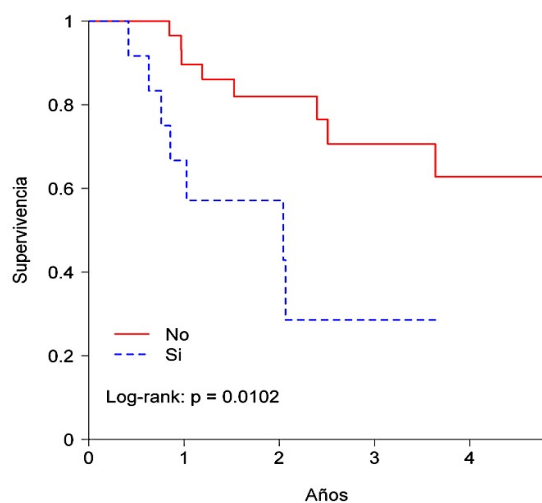
Es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que tienen ganglios paraaórticos positivos frente a las que los tienen negativos (Tabla 44)

Tabla 44. Supervivencia global afectación ganglionar paraaórtica



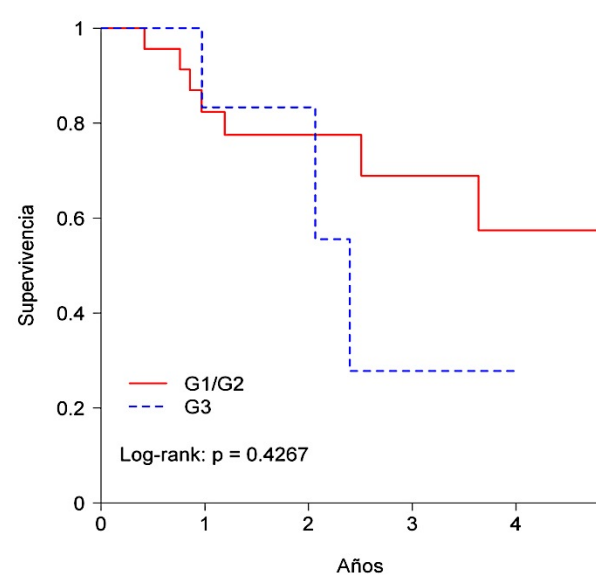
Es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que tienen ganglios pélvicos positivos frente a las que los tienen negativos (Tabla 45).

Tabla 45. Supervivencia global según afectación ganglionar pélvica por resonancia



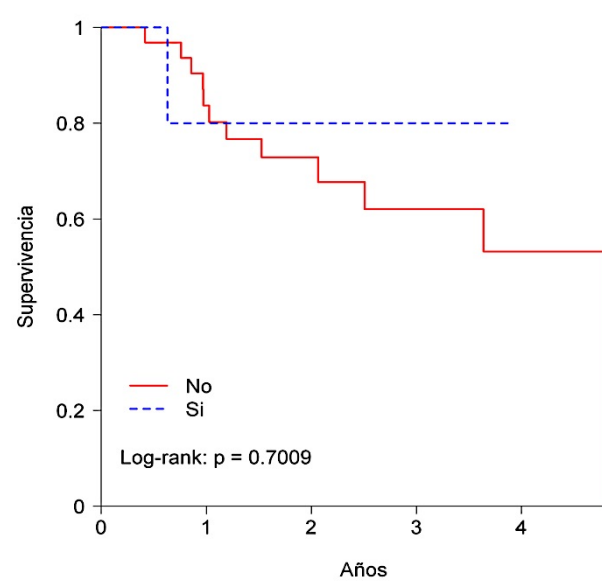
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que tienen grado de diferenciación 3 frente a las que tienen grado de diferenciación 1 o 2 (Tabla 46)

Tabla 46. Supervivencia global según el grado de diferenciación



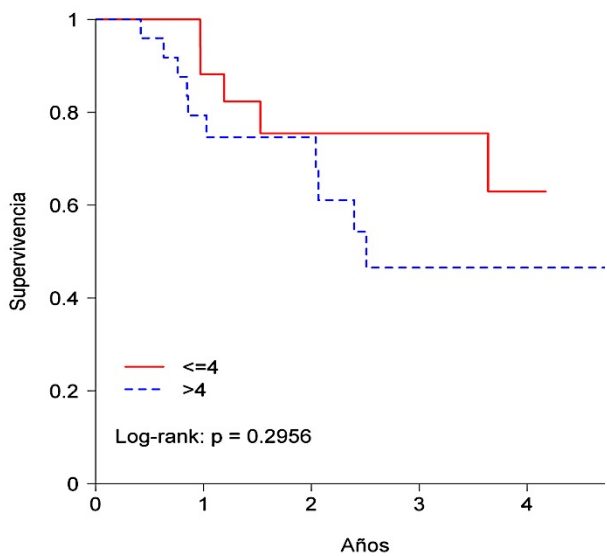
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan invasión linfovascular frente a las que no lo tienen (Tabla 47).

Tabla 47. Supervivencia global según invasión del espacio linfovascular



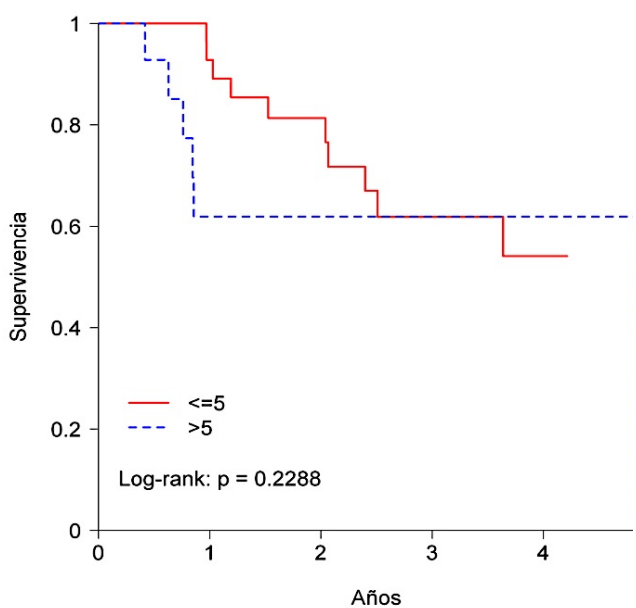
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 4 cms frente a las que tienen tamaño menor o igual a 4 cms (Tabla 48)

Tabla 48. Supervivencia global según tamaño tumoral menor o mayor de 4cms



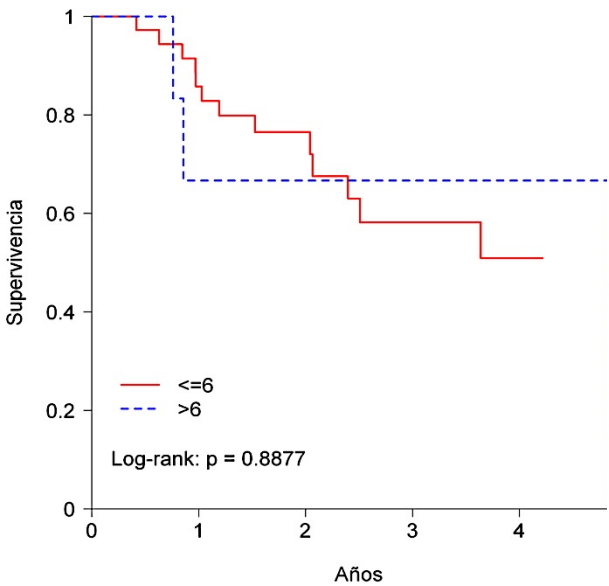
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 5 cms frente a las que tienen tamaño menor o igual a 5 cms (Tabla 49).

Tabla 49. Supervivencia global según tamaño tumoral menor o mayor de 5 cms



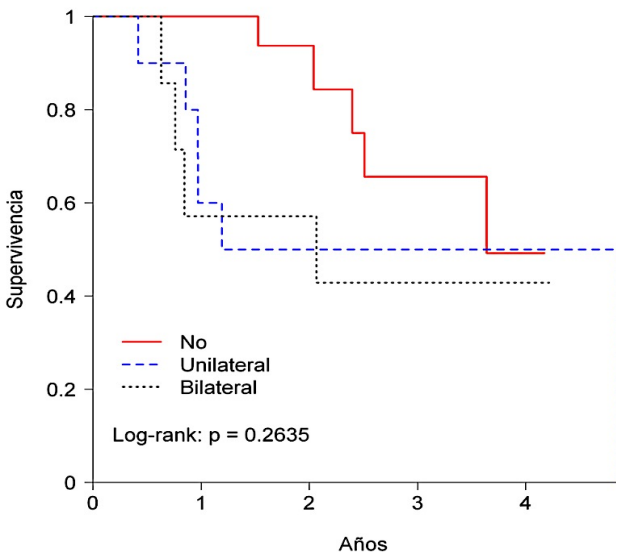
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 6 cms frente a las que tienen tamaño menor o igual a 6 cms (Tabla 50).

Tabla 50. Supervivencia global según tamaño tumoral menor o mayor de 6 cms



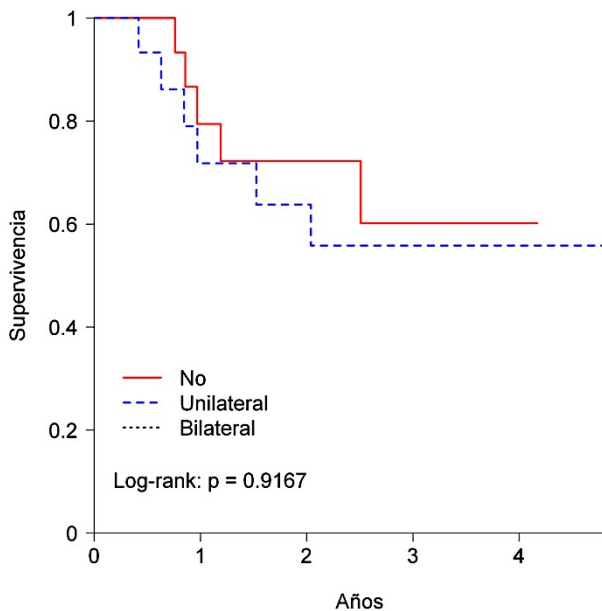
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan afectación parametrial por exploración física frente a las que no lo tienen (Tabla 51)

Tabla 51. Supervivencia global según afectación parametrial por exploración física



No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia entre las pacientes que presentan afectación parametrial por imagen frente a las que no lo tienen (Tabla 52)

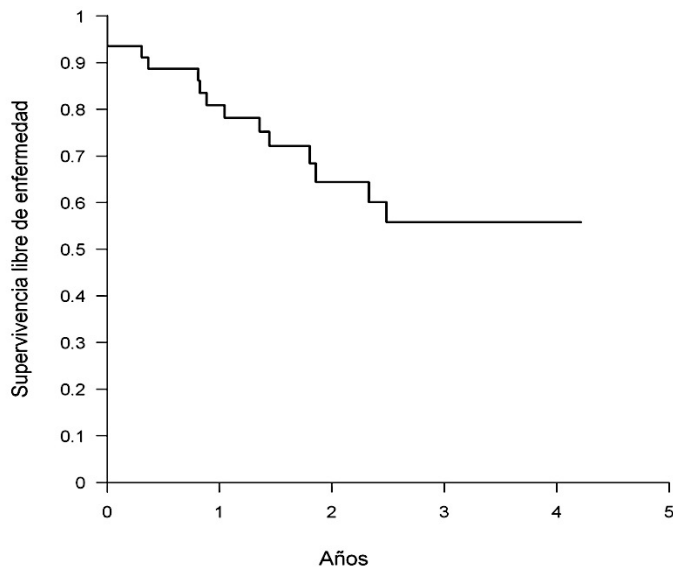
Tabla 52. Supervivencia global según afectación parametrial por imagen



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad a dos años es del 65%. A cinco años no se ha alcanzado la mediana. (tabla 53).

Tabla 53. Supervivencia libre de enfermedad



Se compara la supervivencia libre de enfermedad según las siguientes variables:

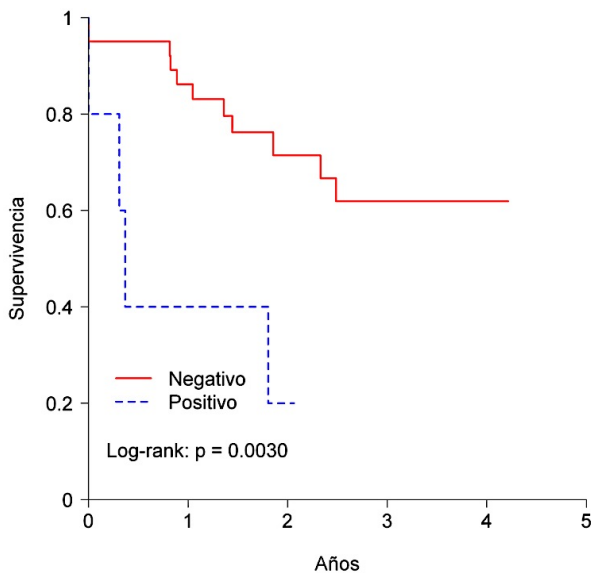
- Ganglios paraaórticos
- Afectación pélvica
- Tamaño del tumor
- Grado de diferenciación
- Invasión del espacio linfovascular
- Afectación parametrial

Las curvas se estiman por el método de Kaplan-Meier y se comparan mediante la prueba log-rank.

Se encuentran asociaciones con el tamaño del tumor cuando tomamos como punto de corte 4 o 5 cms, con afectación pélvica y con tener ganglios paraaórticos positivos.

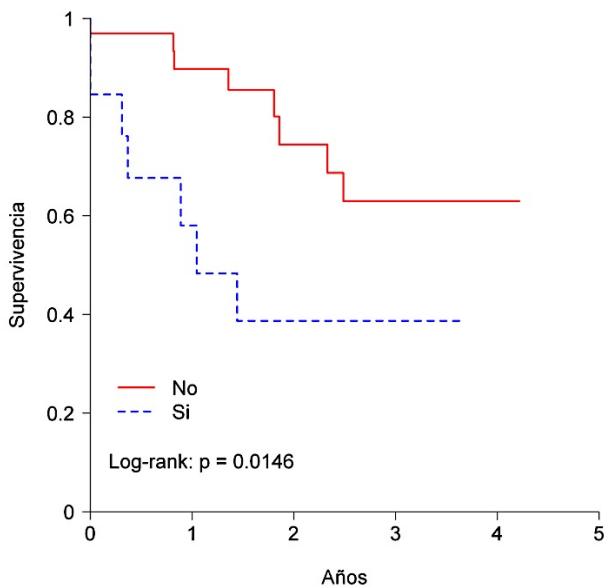
Sí es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan afectación ganglionar paraaórtica frente a las que no la tienen (Tabla 54).

Tabla 54. Supervivencia libre de enfermedad según afectación ganglionar paraaórtica



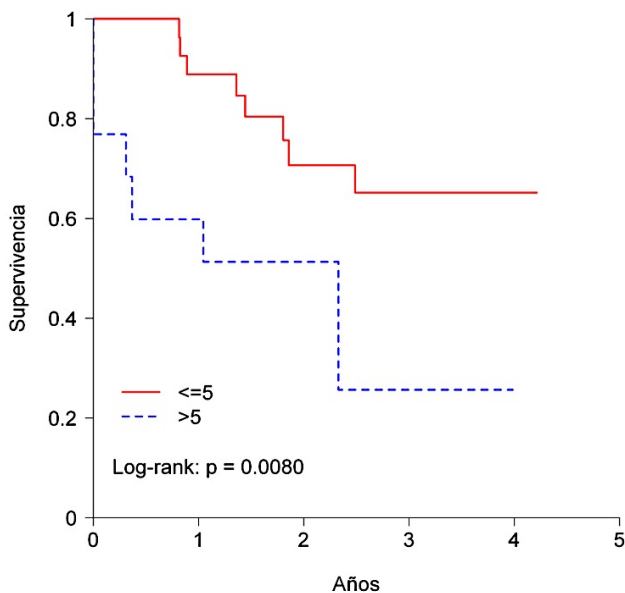
Sí es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan afectación ganglionar pélvica frente a las que no la tienen (Tabla 55).

Tabla 55. Supervivencia libre de enfermedad según afectación ganglionar pélvica por resonancia



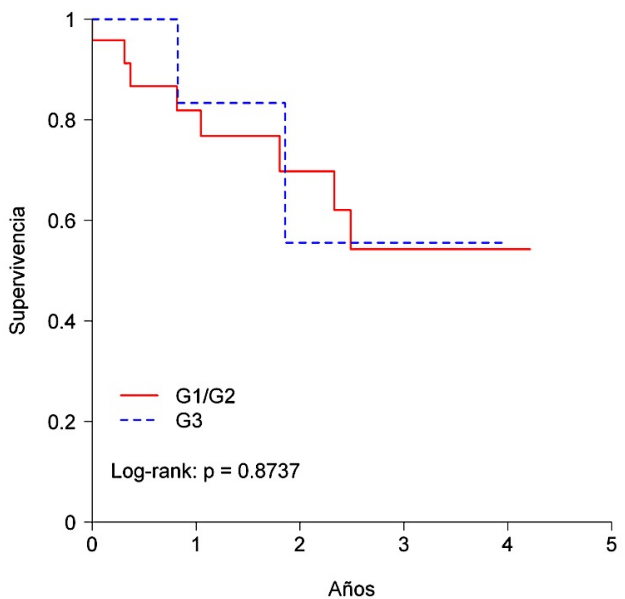
Sí es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 5 frente a las que tienen tamaño menor o igual de 5 cms (Tabla 56).

Tabla 56. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño mayor o menor de 5 cms



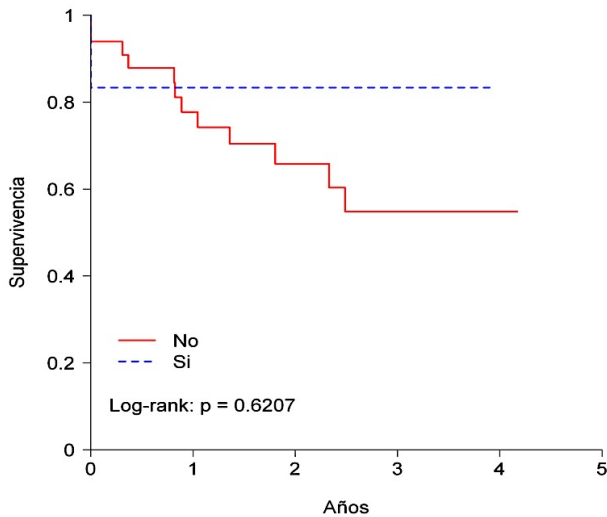
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan grado de diferenciación 3 frente a las que tienen grado de diferenciación 1 o 2 (Tabla 57).

Tabla 57. Supervivencia libre de enfermedad según diferenciación



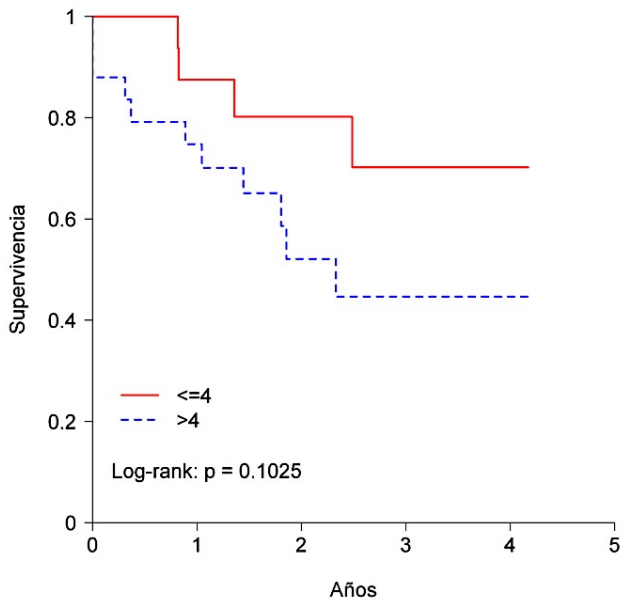
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan invasión del espacio linfovascular frente a las que no lo tienen (Tabla 58).

Tabla 58. Supervivencia libre de enfermedad según invasión del espacio linfovascular



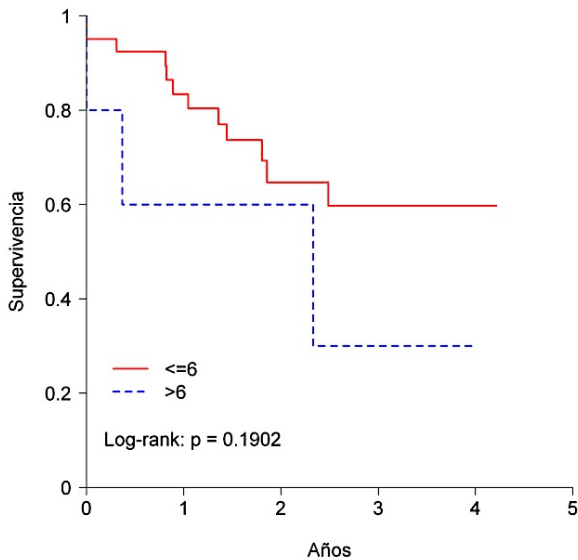
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 4 cms frente a las que tienen tamaño menor o igual a 4 cms (Tabla 59).

Tabla 59. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño del tumor mayor o menos de 4cms



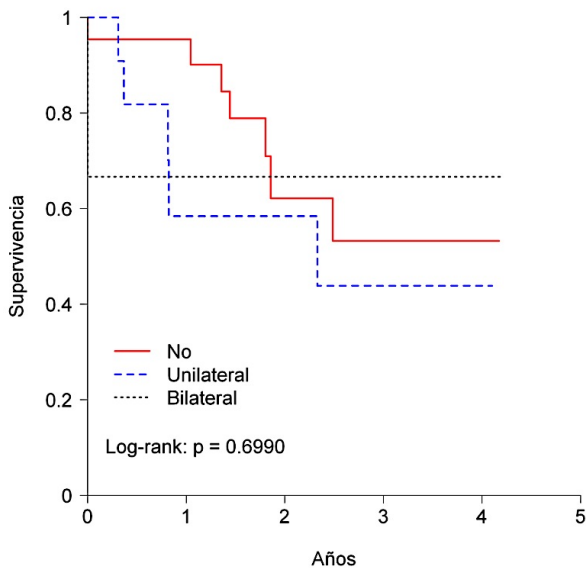
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan tamaño tumoral mayor de 6 cms frente a las que tienen tamaño menor o igual a 6 cms (Tabla 60)

Tabla 60. Supervivencia libre de enfermedad según tamaño del tumor mayor o menor de 6 cms



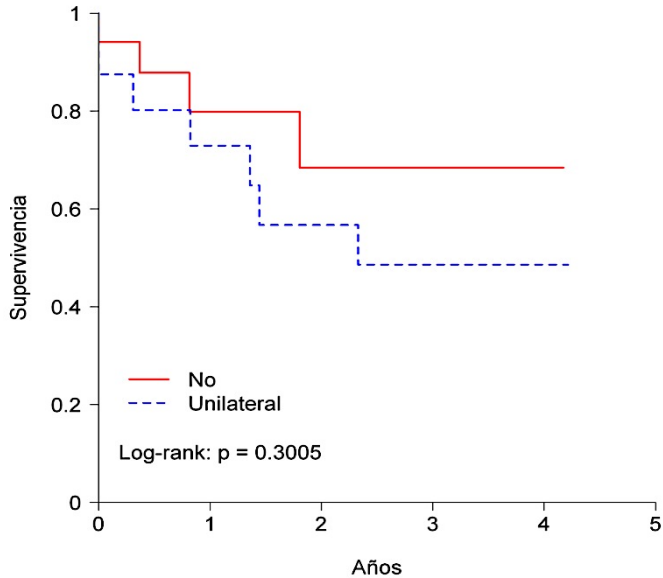
No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan afectación parametrial por exploración física frente a las no la tienen (Tabla 61).

Tabla 61. Supervivencia libre de enfermedad según afectación parametrial por exploración física



No es estadísticamente significativa la diferencia de supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que presentan afectación parametrial por imagen frente a las no la tienen (Tabla 62).

Tabla 62. Supervivencia libre de enfermedad según afectación parametrial por imagen

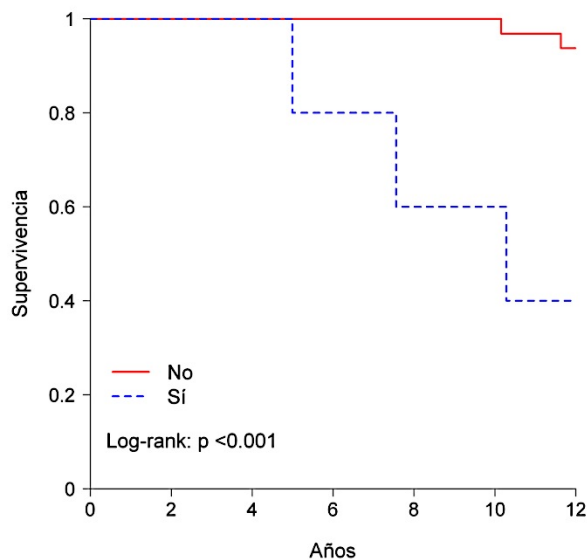


ANÁLISIS MULTIVARIABLE

SUPERVIVENCIA GLOBAL A 12 MESES

Las variables que parecen asociarse con la supervivencia a 12 meses son afectación parametrial EF y ganglios positivos. La afectación pélvica por imagen tiene una p inferior a 0.1. Estas son las variables que podemos tener en cuenta para intentar estimar un modelo multivariable de regresión de Cox. Al tratar de ajustar un modelo multivariable con estas variables no se consigue ningún modelo en el que al menos dos variables sean significativas. La que presenta siempre menor valor p es la presencia de ganglios positivos. Por lo tanto podríamos decir que de todas las variables estudiadas la que mas fuertemente parece asociarse con la supervivencia a 12 meses es la presencia de ganglios positivos (Tabla 63).

Tabla 63. Ganglios paraaórticos positivos. Supervivencia global a 12 meses



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 12 MESES

Las variables que parecen asociarse con la supervivencia libre de enfermedad a 12 meses son el tamaño del tumor, la afectación parametrial y la presencia de ganglios positivos. Tratamos de estimar un modelo multivariable con estas variables y llegamos a uno que incluye el tamaño y la presencia de ganglios positivos. En la siguiente tabla se resumen los resultados del modelo estimado (Tabla 64):

Tabla 64. Análisis multivariable. SLE a 12 meses

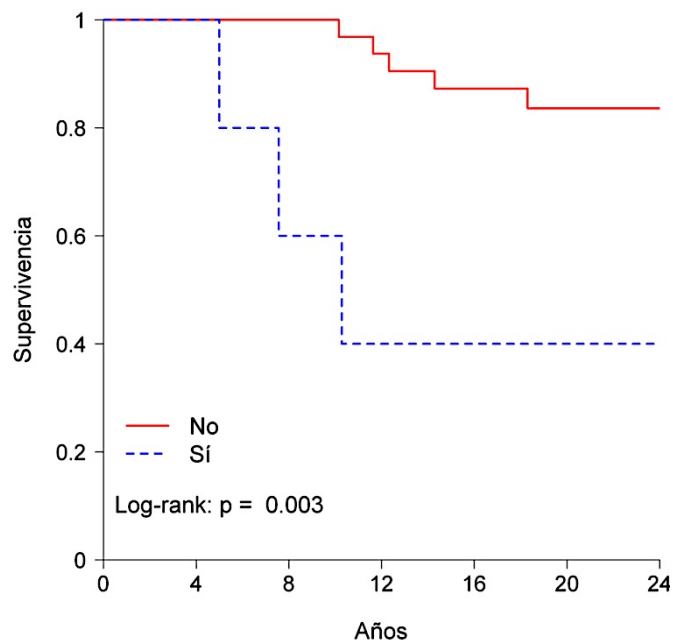
Variable	HR	Intervalo confianza	Valor p
Tamaño mayor de 5 cms	12.1	(1.36-108)	0.008
Ganglios paraaórticos positivos	7.61	(1.36-42.6)	0,027

En el modelo se resume mostrando para cada variable el hazard ratio (HR), el intervalo de confianza al 95% para el HR, y el valor p. El HR indica cuantas veces mayor es el riesgo en un grupo que en otro. En el caso del tamaño observamos un HR de 12.1, lo que indica que los pacientes con tamaño de tumor superiores a 5cms tienen un riesgo aproximadamente 12 veces mayor los pacientes con tumores inferiores a 5cms

SUPERVIVENCIA GLOBAL A 24 MESES

Las variables que parecen asociarse con la supervivencia a 24 meses son el tamaño, la afectación parametrial EF, la presencia de ganglios positivos. Al igual que ocurre con la supervivencia global a 12 meses no se consigue estimar un modelo multivariable, es decir, un modelo con al menos dos variables significativas (Tabla 65).

Tabla 65. Ganglios paraaórticos positivos. Supervivencia global a 24 meses



SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A 24 MESES

Las variables que parecen asociarse con la supervivencia libre de enfermedad a 24 meses son afectación pélvica por imagen, el tamaño, la afectación parametrial por exploración física y la presencia de ganglios paraaórticos positivos. El mejor modelo al que llegamos es el siguiente (Tabla 66):

Tabla 66. Análisis multivariable. SLE a 24 meses

Variable	HR	Intervalo confianza	Valor p
Tamaño mayor de 5 cms	4.85	(1.32-17.8)	0.018
Ganglios paraaórticos positivos	4.91	(1.17-20.7)	0.03

5 DISCUSIÓN

El tratamiento actual del cáncer de cérvix localmente avanzado es quimioradioterapia concomitante seguido de braquiterapia.

La estadificación ganglionar paraaórtica se puede hacer de forma radiológica (con CT, RMN o PET-TAC). Si se opta por hacerlo de esta manera, se puede realizar con cualquiera de las tres pruebas anteriormente mencionadas, si bien la que tiene mayor sensibilidad y especificidad es el PET-TAC, por lo tanto siempre que exista disponibilidad, será la prueba de elección.

Si el resultado muestra la existencia de enfermedad a ese nivel, el tratamiento será quimioterapia con radioterapia pélvica y paraaórtica. Si el resultado es que no hay enfermedad, el tratamiento será quimioterapia con radioterapia únicamente con campo pélvico.

Si se opta por la estadificación paraaórtica quirúrgica realizaremos una linfadenectomía paraaórtica laparoscópica. La ventaja de esta aproximación es que evitaremos los falsos positivos y negativos que presentan las pruebas radiológicas. Es decir, se evitarán los casos de pacientes que presentan enfermedad paraaórtica cuyas pruebas radiológicas no son capaces de detectar (falsos negativos) así como los de las pacientes que, según las pruebas radiológicas, tendrían enfermedad paraaórtica cuando en realidad no es así (falsos positivos).

En la literatura médica, entre los grupos que realizan estadificación paraaórtica quirúrgica hay consenso en realizar esta cirugía en las pacientes que presentan pruebas de imagen (CT, RMN ó PET-TAC) negativas a nivel paraaórtico, siendo controvertido el realizar esta cirugía a las pacientes que por prueba radiológicas si presentan enfermedad paraaórtica.

Además, aunque este es un tema que también está en discusión, parece que las pacientes que se realizan estadificación paraaórtica quirúrgica presentan una supervivencia ligeramente mejor frente a las pacientes en las que se opta por estadificación radiológica.

Debe advertirse la desventaja potencial del retraso en el inicio del tratamiento oncológico por lo que se debe optimizar el tiempo desde el diagnóstico del cáncer de cérvix hasta la cirugía, y posteriormente hasta el inicio del tratamiento oncológico. Por otra parte, deberíamos tener una incidencia de complicaciones muy baja dado que, si no es así, también estaríamos retrasando el tratamiento oncológico.

Nuestro estudio analizó de forma retrospectiva la experiencia obtenida en una cohorte de 59 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix entre 2008 y 2015 en la Fundación Jiménez Díaz.

Como estadificación local se solicitó resonancia pélvica y para descartar enfermedad metastásica un TAC toracoabdominopélvico. También a todas se le realizó una linfadenectomía paraaórtica laparoscópica.

Sobre la base de los resultados obtenidos todas las pacientes se trataron con quimioradioterapia.

Lo que nos hemos propuesto con nuestro estudio es saber la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del TAC frente a los resultados de la linfadenectomía, identificar factores pronósticos en el curso de esta enfermedad, estudiar cómo modificó los resultados de la cirugía el tratamiento oncológico de las pacientes así como estudiar diversas variables relacionadas con la cirugía.

Todas las cirugías fueron realizadas por dos ginecólogos oncólogos del servicio (uno de ellos el doctorando).

La linfadenectomía paraaórtica en el carcinoma de cérvix avanzado es un tema de gran actualidad como muestra el creciente número de publicaciones en la literatura internacional.

Los estudios con mayor número de pacientes son el de Gouy et al. en 2013 con 237 pacientes, otro de E. Leblanc et al. 2007 con 184 pacientes y otro publicado por Gil-Moreno A. et al. de 2010 de 87 pacientes.^{60 38 55}

INCIDENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA

Con respecto a la afectación ganglionar pélvica por resonancia hemos obtenido una sospecha de afectación de 19 pacientes sobre un total de 59, lo que hace una incidencia del 32.2%. Este valor es similar al de Gouy quien publica una sospecha de afectación ganglionar pélvica del 30-50%.⁴¹

A su vez, Plent y Friedman en 1971, publican incidencia de metástasis ganglionar dividido por estadios y los resultados podemos verlos en la siguiente tabla (Tabla 67):⁶³

Tabla 67. Incidencia de afectación ganglionar pélvica por estadio según Plent y Friedman (1971)

Estadios/frecuencias	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Número	3391	152	217
Incidencia	15,4%	28,6%	47%

INCIDENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARAAÓRTICA

En nuestra muestra hemos obtenido un total de 8 pacientes con ganglios paraaórticos positivos por cirugía sobre un total de 59 pacientes, lo que representa una incidencia del 13%. Este valor queda incluido en el rango o recorrido de los datos del artículo de Gouy quien publica una sospecha de afectación ganglionar paraaórtica por PET del 10-25%.⁴¹

Por su parte, Gold publica una cifra muy similar de metástasis ganglionares paraaórticas en el carcinoma de cérvix localmente avanzado: 15-30%.⁵⁸

Por otra parte, debe advertirse que la incidencia crece conforme se avanza en el estadio, tal como podemos ver en la siguiente tabla (Tabla 68):

Tabla 68. Incidencia de afectación ganglionar paraaórtica según estadio

	Estadio IIb	Estadio IIIB
Incidencia	16-21%	25-31%

INCIDENCIA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PARAAÓRTICA SEGÚN SOSPECHA DE AFECTACIÓN GANGLIONAR PÉLVICA POR RESONANCIA

Del grupo de pacientes que presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica por resonancia la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica ha sido del 31%.

Del grupo de pacientes que no presentan sospecha de afectación ganglionar pélvica la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica ha sido del 5%.

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL TAC EN LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD GANGLIONAR PARAÓRTICA

En nuestro estudio comparando, los resultados del TAC en la detección de la enfermedad ganglionar paraaórtica con los resultados de la linfadenectomía paraaórtica (éste último como patrón oro), los resultados que hemos obtenido son:

- sensibilidad: 75%,
- especificidad del 86%,
- valor predictivo positivo: 46%,
- valor predictivo negativo: 95%.

Tabla 69. Sensibilidad, especificidad , valor predictivo positivo y negativo de la tomografía axial computerizada

Autores y resultados	Nuestro estudio	Choi y cols.	Leblanc y cols.	Smits y cols.
Número de pacientes	59	ND	18	Artículo de revisión
Sensibilidad	75%	50%	33%	ND
Especificidad	86%	92%	71%	ND
Valor predictivo positivo	46%	ND	20%	20-66%
Valor predictivo negativo	95%	ND	83%	53-92%

Los resultados incluidos en esta tabla (Tabla 69) nos permiten comparar nuestros resultados con los de los artículos publicados en la literatura. Lógicamente se trata de series que han utilizado idéntica prueba radiológica (TAC).^{43 38 54}

En la siguiente tabla (Tabla 70), se pueden revisar los resultados de sensibilidad, especificidad del TAC, RM y del PET-TAC según el metaanálisis de Choi y cols.⁴³

Tabla 70. Sensibilidad, especificidad del TAC, RM y PET-TAC según el metaanálisis de Choi

	TAC	Resonancia	PET-TAC
Sensibilidad	50%	56%	82%
Especificidad	92%	91%	95%

Como se puede ver, el TAC y la RM presenta una sensibilidad y especificidad peores que el PET-TAC en la detección de la enfermedad paraaórtica: eso se podría explicar porque las dos primeras no pueden diferenciar la hiperplasia reactiva de la afectación metastásica de los ganglios linfáticos.

En la tabla 71 podemos ver en el artículo de revisión de la literatura de Smits los valores predictivos positivos y negativos de las tres pruebas radiológicas⁵⁴

Tabla 71. Valor predictivo positivo y negativo del TAC, RM y PET-TAC según el artículo de revisión de Smits

Pruebas y resultados	TAC	Resonancia	PET-TAC
Valor predictivo positivo	20-66%	0-27%	50-75%
Valor predictivo negativo	53-92%	75-91%	83-92%

Igual que ocurre con la sensibilidad y con la especificidad, el PET-TAC es la prueba que mayor valor predictivo positivo y negativo tiene de las tres.

VALORACIÓN DE LAS PACIENTES QUE PRESENTARON FALSOS POSITIVOS POR IMAGEN

En nuestro estudio hubo un total de 7 pacientes que presentaron sospecha de enfermedad ganglionar paraaórtica radiológica, sospecha no confirmada por la cirugía(Tabla 72):

Tabla 72. Pacientes con sospecha de enfermedad ganglionar paraaórtica por CT no confirmada por cirugía

Caso	Recaída/ Lugar	Estado	Tto. recibido	Ganglios	Comentario
1	No	Viva	QT-RT pélvica	0/18	
2	No	Viva	QT-RT pélvica	0/21	
3	Sí, local	Muerte	RT pélvica	0/26	
4	Sí, a distancia	Muerte	QT- RT pélvica + paraaórtica	0/4	
5	Sí, a distancia	Muerte	QT-RT pélvica	0/5	Absceso intra- abdominal que precisó laparotomía
6	Sí, local	Muerte	QT- RT pélvica + paraaórtica	0/7	
7	Pérdida en el seguimiento	Pérdida en el seguimiento		0/35	

La recaída ganglionar paraaórtica se considera en la tabla recaída a distancia.

Probablemente, las dos primeras pacientes (caso nº 1 y nº 2) fueron falsos positivos del TAC teniendo en cuenta, tanto el alto número de ganglios obtenidos,

como el hecho de que las pacientes siguen vivas y libres de enfermedad y además el campo de radioterapia fue únicamente pélvico. No olvidemos que, como ya hemos expresado anteriormente, los ganglios paraaórticos constituyen uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad.

Si analizamos que en el caso nº3 la paciente no recibió quimioterapia por contraindicación, y como ya se comentó el tratamiento únicamente con radioterapia presenta una tasa de recurrencia claramente más alta que el tratamiento con quimioradioterapia concomitante. El alto número de ganglios obtenidos y el hecho de que la recaída fuera local nos permite pensar que pueda tratarse de otro falso positivo.

Observando los casos nº4 y nº6, en atención al escaso número de ganglios obtenidos y al hecho de que presentaran recaída a distancia, se revisaron a posteriori las imágenes con los radiólogos quienes los estimaron claramente positivos; todo ellos nos autoriza a pensar que eran verdaderos positivos del TAC y falsos negativos de la cirugía.

Si interpretamos así los resultados la tabla que cruza los resultados de afectación paraaórtica y de la cirugía serían los siguientes (Tabla 73):

Tabla 73. Reinterpretación de afectación ganglionar paraaórtica por CT y resultados de cirugía

Imagen	Cirugía		
	Ganglios negativos	Ganglios positivos	Total
Ganglios no sospechosos	47	2	49
Ganglios sospechosos	1	9	10
Total	48	11	59

De este tabla se obtienen las siguientes variables:

- Sensibilidad 81%
- Especificidad 98%
- Valor predictivo positivo 90%
- Valor predictivo negativo 96%

VALORACIÓN DE LAS PACIENTES QUE PRESENTARON FALSOS NEGATIVOS POR IMAGEN

Hubo dos pacientes que en el CT no mostraron sospecha de adenopatías paraaórticas pero cuyo resultado de linfadenectomía mostró que sí había adenopatías afectas, por lo que se consideraron falsos negativos.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

En la siguiente tabla (tabla 74) se pueden ver los resultados de nuestra serie comparándolos con las principales series publicadas en la literatura médica.

Tabla 74. Datos perioperatorios y comparación con los series publicadas

Autores y años	Número de casos	Duración de la cirugía (minutos)	Recuento ganglionar	Estancia hospitalaria	Complicaciones
Dargent, 2000	18	119	15	ND	11
Querleu, 2000	42	126	20,7	1-2	12
Mehra, 2004	32	80	12	2	25
Burnett, 2004	46	60-120	14	1,5	6,5
Lowe, 2006	32	163	14	1,6	6,2
Nagao, 2006	76	75	14	ND	10,5
Leblanc, 2007	184	155	20,8	1.4	12
Tillmanes, 2007	18	108	10	0	5,5
Gil-Moreno, 2011	87	150	15,5	2	6,9
Estudio actual	59	180	16	1,7	10

Si comparamos tanto el tiempo operatorio, como el recuento ganglionar obtenido y la estancia hospitalaria de nuestro estudio con las series publicadas advertimos que nuestros resultados son similares a las series publicadas.

La duración de la cirugía es nuestro estudio es ligeramente superior a las series publicadas. Es preciso tener en cuenta, a ese respecto que en las primeras cirugías la duración era mayor debido a que teníamos menos experiencia quirúrgica. Actualmente en nuestro hospital la duración media es de dos y cuarto aproximadamente.

TIEMPOS TRANSCURRIDOS ENTRE DIAGNÓSTICO, CIRUGÍA E INICIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Los tiempos transcurridos entre cada una de las etapas son los siguientes:

- desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento oncológico (44 días),
- desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento oncológico (20 días),
- desde el diagnóstico hasta la cirugía (22 días).

En 1994 el gobierno canadiense emitió una recomendación en la cual desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento radioterápico no podía pasar más de un mes para todos los tipos del tumor. Si el plazo de un mes desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con radioterapia no va a poder ser respetado debemos pasar a tratamiento con quimioradioterapia. El campo de radioterapia se determinará sobre la base del estadiaje radiológico.⁶⁴

Aunque contamos con unos tiempos bastante razonables estamos trabajando para mejorarlos aún más, máxime cuando la tasa de complicaciones es muy baja.

SUPERVIVENCIA

En nuestro estudio la supervivencia global (SG) a dos años es del 75% y a cinco años es del 53% y, finalmente, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a dos años es del 65%.

Tabla 75. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

Estudios y supervivencia	SG a dos años	SG a cinco años	SLE a dos años
Leblanc	76.9%	58.3%	ND
Baalbergen	ND	60%	ND
Estudio actual	75%	53%	65%

Como se puede ver en la tabla 75, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a dos y cinco años son similares a la serie de Leblanc.³⁸

Así mismo la supervivencia global según la revisión de Baalbergen es del 60%.⁶⁵

RECURRENCIA

Al evaluar la tasa de recidiva se realiza sobre un total de 49 pacientes sobre el total de 59. Se excluyeron dos por pérdida en el seguimiento y ocho por cirugía muy reciente en la cual no ha dado tiempo a que haya recurrencia (el criterio para excluir a pacientes de la posible recurrencia ha sido que tenga un tiempo de seguimiento de al menos 6 meses).

Presentan recaída 18 pacientes sobre un total de 49 lo cual hace un porcentaje del 36%. Leblanc publica en su estudio multicéntrico de 184 pacientes una tasa de recurrencia del 36.4%. Muy similar a la de nuestro estudio.³⁸

En nuestro estudio, si analizamos la recurrencia según el estado ganglionar (tabla 76), parece que las pacientes que tienen ganglios paraaórticos positivos tienen más probabilidad de presentar una recurrencia sin ser estadísticamente significativo ($p:0,054$).

Tabla 76. Recurrencia (y localización) según estado ganglionar

Ganglios y recurrencia	Recurrencia pélvica	Recurrencia a distancia	Ambas	Total
Ganglios paraaórticos negativos	9	3	2	14
Ganglios paraaórticos positivos	1	2	1	4
Total	10	5	3	18

MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN BASE A LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

Tras la realización de las 59 linfadenectomías paraaórticas laparoscópicas y tras comparar los resultados obtenidos con los resultados del TAC, encontramos que se ha modificado el tratamiento en 7 pacientes, de un total de 59 pacientes lo que refleja un porcentaje del 12%. Se aprecian dos falsos negativos, es decir, dos pacientes cuyo TAC no evidenciaba adenopatías afectas pero que la cirugía sí las objetivó.

Otras 5 pacientes se consideraron falsos positivos del TAC, pacientes en las que el TAC refería que había adenopatías afectas, pero la cirugía no lo confirmó. Inicialmente hubo 7 pero el oncólogo decidió tratarlo como campo extendido en dos de ellos, dada la alta sospecha radiológica y el escaso número de ganglios obtenidos.

Por lo tanto, dos pacientes se habrían infratratado, no se habría administrado RT paraaórtica con lo cual muy probablemente habrían tenido una supervivencia peor. Y otras 5 se habrían sobretratado, exponiendo a estas pacientes a la toxicidad por la RT sin obtener beneficio terapéutico.

En la tabla 77 se pueden comparar los resultados que hemos obtenido con los publicados en la literatura.

Tabla 77. Modificación del tratamiento sobre la base de los resultados de la cirugía

Estudios Pacientes y tratamiento	Ramírez	Leblanc	Smits	Estudio actual
Número de pacientes	60	184	ND	59
Modificación del tratamiento	18.3%	52.1%	7-58%	12%

Ramírez refiere un porcentaje del 18.3% en los que la cirugía ha cambiado el tratamiento oncológico de las pacientes.⁴⁵ En cambio LeBlanc publica un cambio del 52.1% gracias a la linfadenectomía paraaórtica.³⁸ Smits en su artículo de revisión (en el que revisa 22 artículos en total), publica una modificación del 7-58%.⁵⁴

FACTORES PRONÓSTICOS QUE IMPACTAN EN LA SUPERVIVENCIA

En nuestro estudio impactaron en la supervivencia la afectación ganglionar paraaórtica, la afectación ganglionar pélvica y el tamaño tumoral.

También en este punto coincide con lo publicado. Kyung et al revisan 157 pacientes, estudian los factores pronósticos y concluyen que el tamaño tumoral y las metástasis ganglionares son factores predictivos de un mal pronóstico.⁶⁶

COMPLICACIONES

En el ámbito de nuestro estudio hemos obtenido una tasa complicaciones de cualquier grado del 10,2%. Únicamente una de ellas ha sido grave (absceso intraabdominal que precisó reintervención quirúrgica); por lo tanto, una incidencia de complicaciones graves del 1,7%.

Dos pacientes tuvieron hematoma postquirúrgico, que se resolvió espontáneamente y tres pacientes presentaron linfocele sintomático que precisó punción y drenaje por radiología intervencionista (5%). Gil-Moreno publica una tasa similar (3.5%).⁵⁵

La clasificación Clavien Dindo⁶⁷, es la clasificación más conocida de complicaciones quirúrgicas, y establece la siguiente tipología:

- | | |
|-----------|---|
| Tipo I: | Desviación del postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas |
| | Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia |
| Tipo II: | Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I. Incluye transfusiones y nutrición parenteral |
| Tipo III: | Complicación que requiere una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica: |
| IIIa: | No requiere anestesia general |
| IIIb: | Requiere anestesia general |
| Tipo IV: | Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos: |
| IVa: | Disfunción de un órgano (incluye diálisis) |
| IVb: | Fallo multiorgánico |
| Tipo V: | Muerte del paciente |

Si clasificamos nuestras complicaciones según la clasificación Clavien Dindo, obtenemos que hemos tenido una complicación tipo I, tres complicaciones tipo IIIa y una tipo IIIb.

VÍA DE ABORDAJE

Como ya hemos dicho, del total de pacientes (59), 46 han sido por vía retroperitoneal y 13 han sido por vía transperitoneal.

La mediana de ganglios obtenidos por vía retroperitoneal son 18 y por vía transperitoneal 9.

Si realizamos la prueba de U Mann-Whitney obtenemos una p de 0.055, es decir, en el límite de la significación estadística, pero parece que utilizar la vía retroperitoneal se asocia con obtener mayor número de ganglios.

Bajo nuestro punto de vista ésta ha de ser la vía utilizada, aparte de por la razón que acabamos de mencionar, también porque no alteramos la anatomía y así evitamos en gran medida la toxicidad por la radioterapia.

En un estudio retrospectivo de Pakish, Frumovitz y Ramírez sobre 194 pacientes con cáncer de endometrio, se crearon tres grupos: el primero al que realizaron linfadenectomía extraperitoneal laparoscópica, el segundo al que aplicaron linfadenectomía transperitoneal laparoscópica y al tercero al que efectuaron linfadenectomía transperitoneal robótica. Se observó que la mediana de ganglios paraaórticos obtenidos resultó mayor en el grupo extraperitoneal con diferencia estadísticamente significativa.⁶⁸

IMPACTO DE LA LINFADENECTOMÍA EN LA SUPERVIVENCIA

Como ya se ha referido anteriormente, parece que realizar la estadificación paraaórtica quirúrgica presenta un impacto positivo en la supervivencia.

En el estudio de Leblanc et cols. que, como ya hemos dicho solo realizan la cirugía a las pacientes que no tienen sospecha de enfermedad paraaórtica por prueba de imagen, de entre las pacientes que presentaban enfermedad ganglionar a nivel paraaórtico (objetivado por cirugía), ese grupo de pacientes presentaban el mismo pronóstico que las pacientes que no tenían enfermedad ganglionar paraaórtica por cirugía. Eso nos habla de un posible efecto terapéutico de la linfadenectomía³⁸.

Por otra parte Brown et al.⁶⁹ ha publicado una comunicación utilizando el National Cancer Data Base (NCDB) con una n de 24952 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado. Publican dos cosas de interés:

- Solo 5.935 pacientes (23.8%) cumplen los criterios de adherencia a las guías y han recibido el tratamiento adecuado. Lógicamente ese grupo de pacientes presentan una supervivencia mejor (99.7 vs 52)
- Las pacientes que se habían realizado estadificación quirúrgica presentaban una mediana de supervivencia mayor (126 vs 46.4)

Habría que investigar cómo ha sido esa comparación dado que en la mayoría de grupos únicamente se realiza linfadenectomía paraaórtica en las pacientes que presentan enfermedad negativa a nivel paraaórtico por PET-TAC.

Si se comparan las que se han realizado linfadenectomía paraaórtica frente a las que se han realizado estadificación paraaórtica por PET-TAC (con independencia del resultado de esta prueba), estaríamos cometiendo un sesgo dado que el primer grupo siempre tendrá mejor pronóstico (únicamente el 15% de sus pacientes presentará enfermedad a nivel paraaórtico), frente al segundo grupo (que presentará enfermedad paraaórtica en una incidencia muy superior)

Por lo tanto, podemos concluir que la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica en el carcinoma de cérvix localmente avanzado es un técnica segura (con bajo índice de complicaciones) y reproducible. Además, constituye en la actualidad la forma más eficaz de identificar a las pacientes que se benefician del campo ampliado de radioterapia. Finalmente, esta cirugía podría tener un beneficioso terapéutico en las pacientes que tienen enfermedad paraaórtica.

6 CONCLUSIONES

1. La linfadenectomía paraaórtica laparoscópica en el carcinoma de cérvix localmente avanzado es una técnica segura y reproducible que nos ayuda a identificar los falsos positivos y negativos de las pruebas de imagen y podría tener un efecto beneficioso en la supervivencia en las pacientes que tienen enfermedad.
2. En la población estudiada la incidencia de afectación ganglionar pélvica radiológica es del 32,2% y la incidencia de afectación ganglionar paraaórtica es del 13,5%.
3. En nuestra población con cáncer de cérvix localmente avanzado los factores pronósticos que modifican la supervivencia son la afectación ganglionar paraaórtica quirúrgica, la afectación ganglionar pélvica radiológica y el tamaño tumoral radiológico valorado por resonancia magnética nuclear.
4. En el grupo del estudio para un seguimiento medio de 23,7 meses la supervivencia global a dos años es del 75% y a cinco años es del 53% y la supervivencia libre de enfermedad a dos años es del 65%.
5. La tasa de recidiva global es del 36%, la de recidiva exclusivamente pélvica 20,4%, la de recidiva exclusivamente a distancia del 10,2% y la de recidiva mixta (pélvica y a distancia) es del 6,1% y parece que hay una tendencia a presentar más recurrencia en las pacientes que presentan ganglios paraaórticos positivos.
6. En nuestra serie la cirugía modifica el tratamiento oncológico en el 12% de las pacientes. Sino hubiéramos realizado esta cirugía, siete pacientes hubieran recibido un tratamiento incorrecto. Dos pacientes se habrían infratratado y otras cinco se habrían sobretratado.
7. La tasa de complicaciones graves (Grado IIIb de Clavien-Dindo) tras la realización del procedimiento de estadificación paraaórtica en nuestra población es del 1,7%.

7 BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Minig L, Patrono MG, Romero N, Rodríguez Moreno JF, García-Donas J. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIB. *World J Clin Oncol* 2014; 5(2):86-92
- ² Torre L.A., Bray F. Siegel R.L, Ferlay J., Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108
- ³ Walboomerd JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12
- ⁴ Quinn M, Babb P, Jones J et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318: 904
- ⁵ Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, et al. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (oxf)* 2006; 28:355
- ⁶ Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D et al. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014; 32:733
- ⁷ WHO/ICO Information Center of HPV and cervical Cancer (HPV Information Center). Human Papillomavirus and Related Cancers in the world. Summary Report 2010. <http://www.who.int/hpvcentre/en/> /Accesed on September 19, 2011)
- ⁸ DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology* 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007. p.55
- ⁹ Colombo N., Carinelli S., Colombo A., Marini C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii27-vii32, 2012. doi: 10.1093/annonc/mds268
- ¹⁰ Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. *International journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S88-S95
- ¹¹ La Vecchia C., Bosch F.X., Herrero R., Hildelheim A. et al. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int. J. Cancer*: 120, 885-891 (2006)

-
- ¹² Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A., Colin D et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J. Cancer*: 119, 1108-1124 (2006)
- ¹³ Paño B, Sebastià C., Ripoll E., Paredes P. et al. Pathways of lymphatic Spread in gynecologic malignancies. *Radiographics*. Volume 35. Number 3. 2015
- ¹⁴ Herrera F.G., Prior J.O. The role of PET/CT in cervical cancer. *Frontiers in oncology*. February 2013. Volume 13. Article 34
- ¹⁵ Valentini A.L., Gui B., Miccò M., Giuliani M. et al. MRI anatomy of parametrial extension to better identify local pathways of diseases spread in cervical cancer. *Diagn Interv Radiol* DOI 10.5152/dir.2015.15282
- ¹⁶ Pecorelli S et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:107– 108).
- ¹⁷ Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the cervix uterine. FIGO 26 th Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S43
- ¹⁸ Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;; CD008285
- ¹⁹ Oncoguía Cáncer de Cuello uterino 2013. SEGO Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.
- ²⁰ Wang YZ, Deng L, Xu HC Zhang Y et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015 Nov 24;15:928, doi: 10.1186/s12885-015-1818-4
- ²¹ Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH et al. Conventional versus nerve-sparing radical surgery for cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr; 26(2): 100-110
- ²² Cibula D., Abu-Rustum N.R., Benedetti-Panici P., Köhler C. et al., *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 264-268
- ²³ Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169

-
- ²⁴ Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:352.
- ²⁵ Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:195
- ²⁶ Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003; 67:69
- ²⁷ Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; 119:325
- ²⁸ Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:111.
- ²⁹ Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, et al. Results of the GYNECO 02 Study, an FNCLCC Phase III Trial comparing Hysterectomy with no Hysterectomy in patients with a complete response after Chemoradiation therapy for stage Ib2 or II cervical cancer. *The Oncologist* 2012; 17:64-71
- ³⁰ Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12:CD007406
- ³¹ Information on EORTC protocol 55994 available online at <http://www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=55994>
- ³² Information on trial NCP 00193739 available online at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00193739>
- ³³ Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3113-9
- ³⁴ Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005 Jul 20;23(21):4626-33. Epub 2005 May 23

-
- ³⁵ Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson R.T. et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014 February 20; 370 (8):734-743. Doi:10.1056/NEJMMoa1309748
- ³⁶ Schefter TE, Winter K, Kwon JS, Stuhr K et al., RTOG 0417: efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1;88 (1):101-5
- ³⁷ Nelson Jr JH, Boyce J, Macasaet M, Lu T et al. Incidence, significance and follow up of para-aortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128(3):336-40
- ³⁸ Leblanc E, Narducci F., Frumovitz M, Lesoin et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 105 (2007) 304-311
- ³⁹ Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28:2108-13.
- ⁴⁰ Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 360-63
- ⁴¹ Gouy S., Morice P., Narducci F. Uzan C., et al. Nodal staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET *Lancet Oncol* 2012; 13 e212-20
- ⁴² Mac Donald OK, Chen J, Dodson M et al. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009;32:411
- ⁴³ Choi H, W., Myung S. Et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/ computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci* 2010.Vol 101 n 6 1471-1479
- ⁴⁴ Leblanc E, Gauthier H., Querleu D., Ferron G. et al. Accuracy of 18. Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:2302-2309
- ⁴⁵ Ramirez P., Jhingran A, Macapinlac H, Euscher E. et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer. *Cancer* May 1, 2011

-
- ⁴⁶ Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1015.
- ⁴⁷ Tewfik H, Buchsbaum HJ, Latourette HB, Lifshitz SG et al. Para-aortic lymph node irradiation in carcinoma of the cervix after exploratory laparotomy and biopsy-proven positive aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982 Jan;8(1):13-8
- ⁴⁸ Berman ML, Lagasse LD, Watring WG et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol* 1977;50(6): 658-64
- ⁴⁹ LaPolla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, Morrow CP. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patient with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986 Jun;24(2):194-206
- ⁵⁰ Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, Heller PB et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1989 Jun;33(3)283-9
- ⁵¹ Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E et al. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *CANCER* April 15, 2000/Volume88/Number 8
- ⁵² Leblanc E, Katdare N., Narducci F., Bresson L. et al. Should systematic infrarenal para-aortic dissection be the rule in the pretherapeutic staging of primary or recurrent locally advanced cervix cancer patients with a negative preoperative para-aortic PET imaging? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26: 169-175
- ⁵³ Gil-Moreno A. , Magrina J.F., Pérez-Benavente A., Díaz-Feijoo B. et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncology* 125 (2012) 312-314
- ⁵⁴ Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer. *International Journal of gynecological cancer*. Volume 24, Number 6, July 2014
- ⁵⁵ Gil-Moreno A., Franco-Camps S., Cabrera S., Pérez-Benavente A., et al. Pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of bulky or locally advanced cervical cancer. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:482-489
- ⁵⁶ Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cáncer (review) *The Cochrane Collaboration* 2013

-
- ⁵⁷ Lai C.H., Huang K.G., Hong J.H., Lee C.L. et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 89 (2003) 160-167
- ⁵⁸ Gold M, Tian C. Whitney C., Rose P.G., et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. A gynecologic Oncology Group study. *Cancer* May 1, 2008 / Volume 112/ Number 9
- ⁵⁹ Marnitz S, Köhler C, Roth C et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 99 (2005) 536-544
- ⁶⁰ Gouy S., Morice P., Narducci F. et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 31. Number 24. August 20 2013
- ⁶¹ Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno, Morice P et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiological staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer
- ⁶² Perez-Medina T., Pereira A., Mucientes J., García-Espantaleón M. et al. Prospective evaluation of 18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 170-175)
- ⁶³ Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy. *Major Probl Obstet Gynecol* 1971;110(7):973-8
- ⁶⁴ Mackillop W.J., Fu H., Quirt C.F., Dixon P. et al., Waiting for radiotherapy in Ontario *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Aug 30;30(1):221-8
- ⁶⁵ Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Strujik P. Et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;92(1):262-7.
- ⁶⁶ Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi I.Y. et al. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. *Oncology Letters*. 2015;9(5):2218-2224. doi:10.3892/ol.2015.3015.
- ⁶⁷ Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-213

⁶⁸ Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, Westin SN et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014. Feb; 132 (2):366-71

⁶⁹ Brown J.L., Handorf E., Cripe Il Woodman S. et al. Widespread failure to adhere to National Comprehensive Cancer Network guidelines adversely impacts survival for patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, Volume 141, 159-160

8 ANEXO. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

PACIENTE

Número de historia clínica
Edad
Índice de masa corporal
Paridad
Estado hormonal
Historia previa de enfermedad preinvasiva

DIAGNÓSTICO

Fecha de primera consulta (dd/mm/yyyy)

Síntomas:

Metrorragia
Dolor abdominal
Leucorrea
Coitorragia

Estadio clínico FIGO

LESIÓN

Tamaño del tumor (mms)
Afectación parametrial por exploración física
0 No reflejado en la historia clínica
1 No
2 Sí unilateral
3 Sí bilateral
Afectación vaginal por exploración física
0 No reflejado en la historia clínica
1 No
2 Sí

RADIOLOGÍA

Afectación parametrial por imagen
Afectación vaginal por imagen
0 No reflejado en la historia clínica

1 No
2 Sí
Afectación pélvica por imagen
1 No
2 Sí

Localización de la afectación
0 Ninguna
1 Pélvica izquierda
2 Pélvica derecha
3 Bilateral

Afectación paraaórtica por imagen
1 No
2 Sí

TRATAMIENTO

Fecha de la cirugía (dd/mm/yyyy)

Tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía (días)

Tipo de abordaje:
Retroperitoneal
Transperitoneal

Duración de la cirugía (min)

Tiempo de hospitalización (días)

Complicaciones:
1 No
2 Sí

Linfocele
1 No
2 Sí

Complicación vascular
1 No
2 Sí

Otras complicaciones
1 Hematoma de pared abdominal

Tiempo desde la cirugía al tratamiento (días)

Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento (días)

Reingreso:

1 No

2 Sí

Fecha de fin de tratamiento

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tipo histológico:

Epidermoide

Adenocarcinoma

Grado de diferenciación:

1

2

3

Invasión del espacio linfovascular:

No

Sí

Citología:

No

Sí

Conización previa:

No

Sí

Numero de ganglios paraaórticos resecados

Numero de ganglios paraaórticos afectados

SEGUIMIENTO

Recaída:

1 No

2 Sí

Fecha de la recaída

Diagnóstico de la recaída basado en:

1 TAC

-
- 2 R.M.
 - 3 Ambos
 - 4 Biopsia cervical
 - 5 PET-TAC

Lugar de la recaída

Fecha del último contacto (dd/mm/yyyy):

Estado en el último contacto:

- 1 Vive sin enfermedad
- 2 Vive con enfermedad
- 3 Muerte sin enfermedad
- 4 Muerte con enfermedad

Supervivencia global (días)

Supervivencia libre de enfermedad (días)

Calidad de vida:

- 0 Muerte
- 1 Buena
- 2 Regular
- 3 Mala
- 4 Pérdida en el seguimiento